Forschungsberichte der interdisziplinären Arbeitsgruppen
der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

Organoide

Ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft

Herausgegeben von
Sina Bartfeld | Hannah Schickl | Cantas Alev | Bon-Kyoung Koo
Anja Pichl | Angela Osterheider | Lilian Marx-Stölting

Nomos

berlin-brandenburgische
AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.05.2024, 08:00:00
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Forschungsberichte der interdisziplinären Arbeitsgruppen
der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

Organoide

Ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft

Herausgegeben von
Sina Bartfeld | Hannah Schickl | Cantas Alev | Bon-Kyoung Koo
Anja Pichl | Angela Osterheider | Lilian Marx-Stölting

Nomos

berlin-brandenburgische
AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Die Open-Access-Veröffentlichung der elektronischen Ausgabe dieses Werkes wurde ermöglicht mit Unterstützung der Friede Springer Stiftung.

Interdisziplinäre Arbeitsgruppen
Forschungsberichte, Band 43

Herausgegeben von der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

1. Auflage 2020

© Sina Bartfeld | Hannah Schickl | Cantas Alev | Bon-Kyoung Koo
Anja Pichl | Angela Osterheider | Lilian Marx-Stölting (Hrsg.)

Publiziert von
Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG
Waldseestraße 3-5 | 76530 Baden-Baden
www.nomos.de

Gesamtherstellung:
Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG
Waldseestraße 3-5 | 76530 Baden-Baden

ISBN (Print): 978-3-8487-6711-3
ISBN (ePDF): 978-3-7489-0832-6

DOI: https://doi.org/10.5771/9783748908326

Onlineversion
Nomos eLibrary

Dieses Werk ist lizenziert unter einer Creative Commons Namensnennung – Nicht kommerziell – Keine Bearbeitungen 4.0 International Lizenz.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Vorwort

Die Gentechnologien entwickeln sich rasant weiter und sind für verschiedenste Forschungszweige, insbesondere Biologie, Biomedizin und Biotechnologie, sowie gesellschaftliche Bereiche, allen voran Industrie, medizinische Versorgung und Landwirtschaft, von zunehmender wissenschaftlicher und wirtschaftlicher Bedeutung. Dementsprechend bleibt das öffentliche Interesse am biotechnologischen Forschungsgeschehen und an möglichen gesellschaftlichen Konsequenzen des Einsatzes von Gentechnologien weiterhin hoch. Die ethische und rechtliche Einordnung und die gesellschaftspolitische Relevanz neuester biotechnologischer und biomedizinischer Verfahren und Anwendungsmöglichkeiten sind Gegenstand anhaltender Debatten. Durch neue Werkzeuge wie die Genomeditierung und neue Forschungsbereiche wie die in diesem Themenband betrachtete Organoidtechnologie werden sowohl neue Fragestellungen aufgeworfen als auch lange geführte Auseinandersetzungen wieder neu belebt.

Die Organoidforschung ist jedoch, trotz ihrer engen Verknüpfung mit der Stammzellforschung, bisher nur wenig im Bewusstsein der breiten Bevölkerung angekommen; im deutschsprachigen Raum wird sie außerhalb von Fachkreisen kaum diskutiert. Organoide sind dreidimensionale, aus Stammzellen in vitro entwickelte Zellstrukturen, die Organe nachbilden und diesen hinsichtlich ihrer Zellzusammensetzung und Funktion ähneln. Organoide können für die Grundlagenforschung eingesetzt werden und sind vielversprechend für verschiedenste Bereiche der Medizin, zum Beispiel für Medikamentenscreenings und Toxizitätstest, oder auch zur Vorhersage individueller Arzneimittelreaktionen, wenn die Organoide direkt aus Patientenzellen abgeleitet wurden. Die IAG *Gentechnologiebericht* möchte mit dem vorliegenden Themenband einen Beitrag dazu leisten, das Forschungsgebiet bekannter zu machen, und einen interdisziplinären und gesellschaftlichen Diskurs darüber anstoßen.

Aufgabe der interdisziplinären Arbeitsgruppe (IAG) *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) ist es, die Entwicklung

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

der Gentechnologien und ihre über die Wissenschaft hinausreichenden Relevanz für die Gesellschaft in Form eines Langzeitmonitorings zu beobachten und zu begleiten. Die IAG wurde im Jahr 2001 von Ferdinand Hucho gegründet und publiziert regelmäßig allgemeinverständliche Berichte und Themenbände zu den unterschiedlichen Gentechnologien in Deutschland. Mit ihrer Arbeit will die IAG zu mehr Transparenz und einem sachlichen öffentlichen Diskurs beitragen, sie versteht sich insofern als Schnittstelle zwischen Wissenschaft, Politik, Wirtschaft und Gesellschaft.

Mit dem vorliegenden Themenband zu Organoiden bietet die IAG *Gentechnologiebericht* in diesem Sinn eine Übersicht über die neue Entwicklung dieses wichtigen Forschungsfeldes, seine gegenwärtigen und potenziellen Anwendungsmöglichkeiten, eine juristische Einordnung und Diskussion ethischer Fragestellungen. Um den sich rasch entwickelnden Stand der Forschung international, möglichst umfassend und aktuell abzubilden, wurde parallel zu diesem Themenband eine Sonderausgabe (Special Issue) des *Journals of Molecular Medicine* unter dem Titel „3D Organoids" von dem IAG-Mitglied Sina Bartfeld und ihren Kollegen Cantas Alev und Bon-Kyoung Koo herausgegeben. Die darin erschienenen Fachartikel wurden für den vorliegenden Themenband auf Deutsch zusammengefasst oder übersetzt. Darauf folgen multidisziplinäre Analysen der Organoidforschung aus wissenschaftstheoretischer, ethischer und rechtlicher Perspektive. Die qualitative Auseinandersetzung mit dem Thema wird durch die sozialwissenschaftlich motivierte Darstellung von Problemfeldern und Indikatoren ergänzt, mit denen aktuelle Entwicklungen und Trends im Kontext der Organoidforschung quantitativ abgebildet werden.

Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Herausgeberinnen und Herausgeber oder der Arbeitsgruppe wieder. Die IAG *Gentechnologiebericht* verantwortet jedoch gemeinsam das Kapitel „Kernaussagen und Handlungsempfehlungen zu Organoiden". Die darin vorgestellten Empfehlungen bilden die Meinung der IAG ab, die nicht notwendigerweise von allen Mitgliedern der BBAW vertreten wird; die Akademie steht jedoch hinter der Qualität der geleisteten Arbeit.

Ein herzlicher Dank gebührt allen Mitwirkenden an diesem Band, insbesondere den Herausgeberinnen und Herausgebern Sina Bartfeld, Hannah Schickl, Cantas Alev, Bon-Kyoung Koo, Anja Pichl, Angela Osterheider und Lilian Marx-Stölting, allen Autorinnen und Autoren, aber auch dem Nomos-Verlag für Satz und Druck und hier besonders Sandra Frey und Kristina Stoll für die gute Zusammenarbeit. Die IAG ist der Friede Springer Stiftung für die finanzielle Förderung und der BBAW für die langjährige Unterstützung zu Dank verpflichtet.

Wie für alle IAG-Publikationen gilt, dass das Erscheinen dieses Themenbands ohne das kontinuierliche große Engagement der Geschäftsstelle der IAG *Gentechnologiebericht*

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

nicht möglich gewesen wäre – herzlichen Dank dafür! Auch Ute Tintemann gebührt Dank für ihre vielfältige Unterstützung bei der Fertigstellung des Buches. Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe wird ihr Monitoring im kommenden Jahr mit dem „Fünften Gentechnologiebericht“ fortsetzen.

Boris Fehse
Sprecher der interdisziplinären Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften
Hamburg, im Juli 2020

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY - https://www.nomos-elibrary.de/agb

Inhalt

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht
Kernaussagen und Handlungsempfehlungen zu Organoiden 13

Anja Pichl, Angela Osterheider und Lilian Marx-Stölting
1. Zusammenfassung 29

Sina Bartfeld, Hannah Schickl, Anja Pichl, Angela Osterheider und Lilian Marx-Stölting
2. Organoide in Forschung und Anwendung: eine Einführung 44
   2.1 Einführung in die Organoidforschung und den Themenband 44

   Sina Bartfeld
   2.2 Das Potenzial von Organoiden realisieren 65

3. Zusammenfassungen zum Stand wissenschaftlicher und medizinischer Entwicklungen 77

   Tristan Frum und Jason R. Spence
   3.1 Organoide auf Basis von humanen pluripotenten Stammzellen: Modelle für Embryonalentwicklung und Erkrankungen des Menschen 77

   Allison Lewis, Rashmiparvathi Keshara, Yung Hae Kim und Anne Grapin-Botton
   3.2 Selbstorganisation von Organoiden aus Entodermzellen 87

   Isaree Teriyapirom, Andreia S. Batista-Rocha und Bon-Kyoung Koo
   3.3 Genetic Engineering von Organoiden 97

   Kai Kretzschmar
   3.4 Organoidtechnologie in der Krebsforschung 106

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Yoshiaki Tanaka und In-Hyun Park

3.5 Hirnorganoide vom gesamten Gehirn oder von spezifischen Hirnregionen und deren mögliche Anwendungen 116

Navin Gupta, Emrecan Dilmen und Ryuji Morizane

3.6 3-D-Nierenorganoide für die Translation neuen Wissens vom Labor in die Klinik („bench to bedside“) 126

Cindrilla Chumduri und Margherita Yayoi Turco

3.7 Organoide des weiblichen Reproduktionstraktes 131

Özge Kayisoglu, Nicolas Schlegel und Sina Bartfeld

3.8 Die zelluläre Grenzschicht im Magen-Darm-Trakt und ihre Funktion in der Immunabwehr: Organoide als Modell des gastrointestinalen Epithels 138

Melinda Bonnie Fagan

4. Organoide: Ein wesentliches Element in einem generativen Modellgefüge 149
   - 4.1 Einleitung 149
   - 4.2 Organoide als wissenschaftliche Modelle: eine philosophische Analyse 150
   - 4.3 Generative Modelle: Stammzellen und Organoide 158
   - 4.4 Selbstorganisation und Selbstassemblierung: im Kontext 165
   - 4.5 Schlussfolgerungen 167
   - 4.6 Literaturverzeichnis 168

Paola Nicolas, Fred Etoc und Ali H. Brivanlou

5. Zur Ethik menschlicher Embryoidmodelle: die Schaffung einer konsistenten gesellschaftlichen Vereinbarung 171
   - 5.1 Einführung 172
   - 5.2 Aktueller Stand der Forschung an menschlichen Embryoiden 173
   - 5.3 Der aktuelle Stand der Regulierung menschlicher Embryonenmodelle 177
   - 5.4 Zwei Sackgassen in der Debatte 179
   - 5.5 Entwicklung einer konsistenten gesellschaftlichen Vereinbarung 181
   - 5.6 Empfehlungen für zukünftige Richtlinien 184
   - 5.7 Schlussfolgerungen 187
   - 5.8 Literaturverzeichnis 187

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Silke Schicktanz

6. Sind menschliche zerebrale Organoide moralisch schützenswert? Ein kommentierter Überblick über die aktuelle internationale Ethikdiskussion 190
   - 6.1 Einleitung: Wie Mr. Brown und Mr. Robinson die Diskussion eröffneten 190
   - 6.2 Begriffliche Vielfalt auch als Ausdruck moralischer Verwirrung: Minihirne, Hirnorganoide, zerebrale Organoide oder Hirnmodelle? 193
   - 6.3 Ein ethischer Überblick: „La lotta continua“ 195
   - 6.4 Welche ethischen Grenzen sind bei der Chimären-Bildung unter der Verwendung von zerebralen Organoiden zu bedenken? 203
   - 6.5 Schlussbetrachtungen und Ausblick 206
   - 6.6 Literaturverzeichnis 209

Jochen Taupitz

7. Organoide: Die deutsche Rechtslage 212
   - 7.1 Einleitung 212
   - 7.2 Herkunft des Ausgangsmaterials 213
   - 7.3 Einordnung der hergestellten Organoide 221
   - 7.4 Umgang mit Organoiden / Verwendung der Organoide 223
   - 7.5 Zusammenfassung und Ausblick 232
   - 7.6 Literaturverzeichnis 233

Fruzsina Molnár-Gábor

8. Organoide: ein Fall für den Datenschutz? 237
   - 8.1 Umriss der aktuellen medizinischen Bedeutung 237
   - 8.2 Drei Szenarien aus der Perspektive des Datenschutzrechts 240
   - 8.3 Schlussfolgerung 253
   - 8.4 Literaturverzeichnis 254

Angela Osterheider, Yaroslav Koshelev, Marlen Reinschke und Lilian Marx-Stölting

9. Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Organoidforschung 257
   - 9.1 Einführung: Motivation und Zielsetzung 257
   - 9.2 Problemfelderhebung im Bereich der Organoidforschung 258
   - 9.3 Problemfelder und Indikatoren zu ihrer Beschreibung 263
   - 9.4 Indikatoren im Bereich der Organoidforschung 269
   - 9.5 Literatur 296

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

10. Anhang 297
10.1 Abbildungen und Tabellen 297
10.2 Autorinnen und Autoren 300

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht:
Sina Bartfeld, Stephan Clemens, Tobias Erb, Heiner Fangerau, Boris Fehse, Jürgen Hampel, Ferdinand Hucho, Martin Korte, Stefan Mundlos, Jens Reich, Silke Schicktanz, Jochen Taupitz, Jörn Walter, Eva Winkler und Martin Zenke

Kernaussagen und Handlungsempfehlungen zu Organoiden

Die von der IAG *Gentechnologiebericht* verantworteten Kernaussagen sind folgendermaßen strukturiert: Zuerst erfolgt eine Zusammenfassung des aktuellen Stands und ein Ausblick auf die zukünftige Bedeutung von Organoiden für Forschung und Gesundheitsversorgung sowie ein Überblick über die Rechtslage und ethische Diskussion. Im zweiten Abschnitt werden hieraus Handlungsempfehlungen für die Politik abgeleitet.

Kernaussagen zur Organoidtechnologie

Aus Stammzellen abgeleitete Organoide

Organoide sind dreidimensionale, organähnliche Zellverbände, bei denen sich verschiedene Zelltypen so organisiert haben, wie es näherungsweise für das entsprechende Organ im Körper typisch ist. Sie weisen dabei drei Merkmale auf: Selbstorganisation, Vielzelligkeit und Funktionsfähigkeit. Die Bandbreite der Organe, die mit Organoiden erforscht werden können, wächst rapide an und umfasst u. a. Gehirn, Darm, Niere, Magen, Pankreas, Lunge, Leber, Prostata, Speiseröhre, Gallenblase und den weiblichen Reproduktionstrakt und daneben auch den Embryo (sogenannte Embryoide).

Organoide werden entweder aus pluripotenten Stammzellen oder aus gewebespezifischen adulten Stammzellen gezüchtet. Adulte Stammzellen sind in sehr vielen Geweben vorhanden und dafür zuständig, die Zellen in diesen Geweben zu erneuern. Sie können nur die Zelltypen hervorbringen, die in dem jeweiligen Gewebe vorkommen, z. B. produziert die Stammzelle des Darmepithels nur Zellen des Darmepithels (d. h. Deckgewebe und Drüsengewebe, das im Körper die inneren und äußeren Oberflächen auskleidet), aber keine Muskelzellen oder Nervenzellen. Sie sind damit multipotent.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Im Gegensatz dazu können pluripotente Stammzellen alle der über 200 verschiedenen Zelltypen des menschlichen Organismus hervorbringen. Pluripotente Stammzellen werden entweder aus menschlichen Embryonen gewonnen (humane embryonale Stammzellen: hES-Zellen) oder durch eine sogenannte „Reprogrammierung" von Körperzellen zu humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) erhalten. Diese Körperzellen können von gesunden, aber auch von erkrankten Spenderinnen und Spendern stammen.

Beide Typen von Stammzellen, adulte und pluripotente, können in vitro dafür verwendet werden, Organoide zu züchten. Bei adulten Stammzellen wird dabei die natürliche Umgebung im Gewebe der jeweiligen Stammzelle nachgeahmt: Beispielsweise werden zu einer Stammzelle des Darmepithels die Signalstoffe hinzugegeben, die die Stammzelle auch in vivo im Darm umgeben würden. Als Reaktion auf diese Signale teilt sich die Stammzelle und bildet wie im Körper neues Darmepithel. Aufgrund der Ähnlichkeit zum echten Organ in vivo nennt man das in der Kulturschale entstehende Gebilde „Organoid". Bei pluripotenten Stammzellen folgt man einem ähnlichen Prinzip, auch hier wird die natürliche Umgebung der Stammzelle in der Kulturschale nachgeahmt. Da aber diese Stammzellen ein viel breiteres Spektrum der Differenzierungsmöglichkeit haben, muss dabei in vitro eine Reihe von Entwicklungsschritten imitiert werden. Dafür wird in der Forschung das Wissen über die Embryonalentwicklung genutzt: In sequenziellen Schritten werden definierte Signalstoffe hinzugegeben, die auch im Körper dafür sorgen, dass die pluripotenten Stammzellen eine bestimmte Entwicklungsrichtung einschlagen. So wie aus Stammzellen in einem frühen Embryo erst nach vielen Entwicklungsschritten eine Darmwand wird, wird auch in der Zellkultur erst nach einigen Wochen aus pluripotenten Stammzellen eine Darmstammzelle, die dann ein Darmorganoid hervorbringt.

Die Verwendung von adulten vs. pluripotenten Stammzellen unterscheidet sich nicht nur in der Kultivierung der Organoide, sondern auch in ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen. Die Organoide aus adulten Stammzellen können bisher nur aus Epithel generiert werden und bleiben auch nur Epithel; so wird beispielsweise eine adulte Stammzelle des Darmepithels immer Darmepithel und nie Bindegewebe produzieren. Bei den aus pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Organoiden ist das anders: Sie können auch andere Zelltypen enthalten, sind komplexer und heterogener – z. B. enthalten die so gewonnenen Darmorganoide durchaus Bindegewebe. Pluripotente Stammzellen können dadurch zu so unterschiedlichen Organoiden wie Darmorganoiden, Hirnorganoiden und Embryoiden differenziert werden. Hirnorganoide und Embryoide können dagegen durch die Technologie der adulten Stammzellen bisher nicht erzeugt werden. Daher resultieren für beide Technologien auch jeweils andere ethi-

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

sche und rechtliche Überlegungen. Trotz dieser Unterschiede haben sie aber teilweise ähnliche Anwendungsgebiete.

Die Bedeutung der Organoidtechnologie für die Biomedizin

Grundlagenforschung und Entwicklungsbiologie

Der Einsatz von Organoiden ist für verschiedene Bereiche der Lebenswissenschaften vielversprechend. In der Grundlagenforschung können etwa die Steuerung der Organentstehung im Körper, die Zelldifferenzierung und die Stabilität von Geweben und Organen (Homöostase) untersucht werden. Dies gilt gerade auch für Gewebe, die in vivo bislang nicht oder nur schwer zugänglich waren, wie z. B. Hirngewebe. Ein großer Vorteil von Organoiden gegenüber zweidimensionalen Zellkulturen liegt darin, dass sie viele (idealerweise alle) Zelltypen enthalten, aus denen das Organ in vivo besteht. So können komplexe Vorgänge wie die Interaktion zwischen Zellen besser erforscht werden. Dementsprechend bilden Organoide auch krankheitsspezifische Merkmale besser ab als zweidimensionale Zellkulturen und zum Teil auch besser als Tiermodelle. Beispielsweise gibt es Krankheitserreger, die spezialisiert auf den Menschen sind und Tiere nicht infizieren. Solche Infektionskrankheiten können schon heute besser in Organoiden untersucht werden als im Tiermodell.

Krankheitsmodelle

HiPS-Zellen sind als Krankheitsmodelle seit Längerem Hoffnungsträger für die Grundlagenforschung und die personalisierte Medizin. Der Ansatz: Wenn von einer Patientin oder einem Patienten eigene Zellen gewonnen und vermehrt werden können, dann kann auch die jeweils eigene Pathologie erforscht und können für diese Patientin bzw. diesen Patienten passende Medikamente gefunden werden. Durch Organoide wird dies jetzt bereits klinische Realität. Die Organoidtechnologie ergänzt durch zwei entscheidende Weiterentwicklungen die iPS-Zell-Technologie: Erstens können durch die Organoidtechnologie jetzt auch direkt adulte Stammzellen von jeder Patientin und jedem Patienten vermehrt werden. Zweitens können in der dreidimensionalen Kultur komplexe Gebilde so geformt werden, dass Krankheiten besser modelliert werden können. Dadurch ermöglichen Organoide auch die Erforschung von genetisch bedingten Krankheiten oder Infektionen, die für Menschen spezifisch sind oder bei denen sich die Pathologie in Tiermodellen von der menschlichen Pathologie unterscheidet, sodass bislang keine guten Modellsysteme existieren. Ein möglicher klinischer Anwendungsbereich ist beispielsweise die Begleitdiagnostik im Sinne der personalisierten

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Medizin: Die Wirksamkeit eines Medikaments könnte direkt an aus patientenspezifischen Stammzellen abgeleiteten Organoiden getestet werden. Grundsätzlich ist das mit adulten und iPS-Zellen möglich, aber aufgrund des direkten Zugangs zu adulten Stammzellen werden diese bereits in der klinischen Diagnostik eingesetzt. In den Niederlanden ist eine organoidbasierte patientenspezifische Therapie bereits integraler Bestandteil der Behandlung von Mukoviszidose, und die Kosten für die Organoiddiagnostik werden dabei von den Krankenkassen übernommen. Organoide gewinnen auch in der Krebsforschung an Bedeutung. An Tumororganoiden können beispielsweise breit angelegte Screenings auf neue Krebsmedikamente durchgeführt werden. Daneben könnte die Entwicklung von Tumororganoiden einer Patientin oder eines Patienten zukünftig auch die individuelle Resistenzbildung gegen bestimmte Krebsmedikamente erforschbar machen. Klinische Studien hierzu sind vielversprechend. Durch die Möglichkeit der Nutzung von Organoiden als individuelle Krankheitsmodelle leistet die Organoidtechnologie einen wertvollen Beitrag zu einer personalisierten Medizin.

Genetic Engineering

Organoide können auch mittels unterschiedlicher Methoden, wie z. B. dem Genome-Editing (z. B. CRISPR/Cas), gentechnisch modifiziert werden. Genome-Editing bezeichnet Verfahren, bei denen einzelne DNA-Abschnitte (DNA: Desoxyribonukleinsäure), aber auch größere Genbereiche, aus dem Genom gezielt herausgeschnitten oder durch andere DNA-Abschnitte ersetzt werden. Dabei können aus einzelnen gentechnisch veränderten Zellen klonale Organoide mit den gewünschten genetischen Änderungen erzeugt werden, um etwa im Organoid den Effekt einer spezifischen Mutation zu untersuchen oder auch eine Mutation einer bestimmten Patientin oder eines bestimmten Patienten zu reparieren. Stammzellen können in einem mehrstufigen Verfahren in Zellkultur zuerst mithilfe von Genome-Editing-Verfahren modifiziert, dann vermehrt und in einem nächsten Schritt in das gewünschte Organoid differenziert werden. Das editierte Genom der Stammzellen wird bei der Differenzierung in Organoide an die Tochterzellen weitergegeben.

Regenerative Medizin und Transplantation von Organoiden

Eine zukünftige klinische Anwendungsmöglichkeit ist die Transplantation von Organoiden oder von aus Organoiden abgeleiteten Zellen in der Zellersatz- und regenerativen Therapie. Dabei sind Transplantate sowohl aus eigenem (autologem) als auch aus

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

fremdem (allogenem) Material denkbar. Die Organoidtechnologie würde hier dazu genutzt werden, den gewünschten Zelltyp in den für eine Transplantation notwendigen Mengen herzustellen. Durch den zusätzlichen Einsatz von gentechnischen Methoden könnten zukünftig auch krankheitsauslösende Mutationen korrigiert werden, um gesunde Organoide für eine Transplantation zu differenzieren. Erste Experimente im Tiermodell lieferten bereits vielversprechende Ergebnisse, weitere Studien zur Funktionalität von Organoiden in vivo sind jedoch nötig.

Biobanken

Im Hinblick auf hiPS-Zellen ist bereits das Konzept der „lebenden Biobank" bekannt. Dabei werden hiPS-Zellen von Spenderinnen und Spendern nach Gruppenmerkmalen sortiert eingefroren. Diese Gruppen können spezielle Patientengruppen sein („nur Patientinnen/Patienten mit Krankheit x", „alle Patientinnen/Patienten mit Operation y") oder gesunde Spenderinnen und Spender. Die Zellen können jederzeit aufgetaut und erneut vermehrt oder auch in Organoide differenziert werden. Zusätzlich gibt es jetzt auch die Möglichkeit, adulte Stammzellen in Form von Organoiden einzufrieren. Solche Organoidbiobanken wurden bereits weltweit für viele Organe aufgebaut, beispielsweise gibt es Biobanken von Darmorganoiden, Leberorganoiden und Organoiden der Nieren- und Harnwege. Sie können jeweils Organoide von mehreren Hundert Patientinnen und Patienten umfassen. Je nach wissenschaftlicher bzw. medizinischer Fragestellung können entweder spezielle Gruppen von Organoiden aufgetaut werden oder ganze Biobanken. Diese Banken haben eine besondere Bedeutung für Medikamententests: Die gelagerten Organoide können verwendet werden, um nach neuen Medikamenten zu suchen (Screening) oder die Bedeutung eines Medikaments für eine Gruppe von Patientinnen und Patienten zu testen (patientenspezifische Wirksamkeit); sie können auch für die Toxikologie eingesetzt werden.

Toxikologie

Bevor ein Medikament am Menschen getestet werden kann, muss untersucht werden, ob das Medikament potenziell toxisch für die Patientin oder den Patienten sein könnte. Dafür werden Tiermodelle verwendet, eine Ergänzung oder sogar Alternative könnten allerdings Medikamententests an Organoiden aus Biobanken sein. Es wird als sinnvoll erachtet, parallel Reihen von Organoiden zu testen und dabei besonders die häufig betroffenen Organe zu betrachten (Leber, Niere, Darm etc.). Die Aussagekraft von Organoidtests im Vergleich zu Tierversuchen für die Wirkung eines Medikaments in

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Patientinnen und Patienten wird derzeit erforscht. Es besteht die Hoffnung, dass in Zukunft Toxizität und Wirkung an Organoiden getestet und so ein Teil der Tierversuche ergänzt oder sogar ersetzt werden könnten. Für Medikamententests vielversprechend ist auch die sogenannte Organ-on-a-Chip-Technologie, bei der in Zukunft mehrere unterschiedliche Organoide auf einem Chip zu einer Art reduziertem „Mini-Körper" miteinander verbunden werden könnten.

Grenzen der derzeitigen Organoidforschung

Obwohl Organoide besonders im Vergleich mit herkömmlichen Zellkulturen eine frappierende Ähnlichkeit mit Organen aufweisen, sind sie derzeit (noch) stark reduktionistische Modelle und deutlich weniger komplex als entsprechende Organe. So besteht ein Darm im Körper nicht nur aus der inneren Schicht der Schleimhaut (die aus Epithel besteht), sondern ist umgeben von Bindegewebe und Muskelschichten, darüber hinaus von einem Nervensystem sowie von Blutgefäßen durchzogen und von Mikroorganismen besiedelt. Während Bindegewebe auch in aus pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Organoiden vorhanden ist, fehlen oft die anderen Komponenten von In-vivo-Organen sowie von ihrer Umgebung im Organismus, die für das Funktionieren des Organs relevant sind. Nachteilig dabei ist, dass viele Wechselwirkungen – zumindest derzeit – noch nicht nachgebildet werden können. Es wird daher bereits an noch komplexeren Organoiden geforscht, etwa an Darmorganoiden mit einem funktionierenden Darm-Nervensystem. Menschlichen In-vivo-Organen möglichst ähnliche Organoide herzustellen, ist dennoch nur eines von verschiedenen Forschungszielen, denn der Vorteil der derzeitigen reduktionistischen Modelle ist, dass gezielt bestimmte Aspekte eines Organs und seiner Funktionen oder spezifische Effekte auf bestimmte Zelltypen untersucht werden können. Organoide stellen damit einen großen Fortschritt für die Biomedizin und vor allem für die aktuelle Forschung dar.

Ethische Aspekte der Forschung an Organoiden: Hirnorganoide, Embryoide und Mensch-Tier-Chimären

Die Organoidforschung ist mit zahlreichen ethischen Fragen verbunden, die beispielsweise bereits im Kontext der Embryonenforschung, der Forschung mit hES-Zellen, der Erzeugung von Mensch-Tier-Chimären und der Forschung mit Spendermaterial und -daten auch im Rahmen von Biobanken intensiv diskutiert werden. Daneben hat sie aber insbesondere in Bezug auf Hirnorganoide und Embryoide auch neue, für

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

den Bereich spezifische Fragestellungen aufgeworfen. Diese ethische Diskussion steht insgesamt auch international noch am Anfang.

Aktuell sind die existenten Hirnorganoide noch weit von einem komplexen, menschlichen Gehirn entfernt. Aber es wurde vielfach die Frage aufgeworfen, ob in Zukunft komplexere Hirnorganoide oder miteinander fusionierte Organoide verschiedener Hirnareale (sogenannte „Assembloide“) ein Bewusstsein entwickeln könnten, und wenn, wie ein solches messbar wäre und welche ethisch-rechtlichen Schutzansprüche dann daraus abzuleiten wären. Dies könnte sowohl Hirnorganoide aus menschlichen als auch aus tierischen Zellen betreffen, wenn man davon ausgeht, dass auch viele höher entwickelte Tiere phänomenale Formen von Bewusstsein entwickeln. Vor dem Hintergrund, dass die Gehirnentwicklung im Menschen zudem bereits in frühen Entwicklungsstadien als normatives Kriterium für den ethischen und rechtlichen Schutz von Embryonen in vitro und in vivo angesehen wird, stellt sich außerdem die Frage, ob Hirnorganoide bzw. welche Entwicklungsstadien von Hirnorganoiden einem entsprechenden Schutz unterliegen müssten. Des Weiteren ergeben sich besondere ethische Fragen im Zusammenhang mit humanen Hirnorganoiden, die in lebende Säugetiere (z. B. Ratten, Mäuse, ggf. auch größere Säugetiere) transplantiert werden, um in vivo deren Interaktion mit anderen Geweben zu fördern und zu untersuchen. Hierfür wird in der Fachliteratur auch der Begriff „Mensch-Tier-Chimäre“ verwendet. In diesem Fall stellt sich nicht nur die Frage nach der normativen Bedeutung von Speziesgrenzen, wie sie bereits in anderen Bereichen der Stammzellforschung besteht, sondern auch danach, ob entsprechende Chimären dadurch unter Umständen intelligenter und/oder leidensfähiger würden und welche normativen Konsequenzen aus einer solchen Situation wiederum zu ziehen wären. Hinzu kommt, dass die Erzeugung von Mensch-Tier-Chimären auch im Kontext kulturgeschichtlicher Diskussionen um die Mensch-Tier-Grenzziehung bzw. deren Verschmelzung zu sehen ist, insbesondere wenn es um öffentliche und mediale Aufarbeitung geht.

Die Entstehung menschlichen Lebens ist bisher noch eine „Blackbox“ für die Forschung. Wie wird aus einer einzelnen Zelle, der befruchteten Eizelle, etwas so Komplexes wie ein Embryo? Die Forschung an menschlichen Embryonen in vitro ist in vielen Ländern aus ethischen, religiösen oder kulturellen Gründen entweder verboten oder eingeschränkt. In den letzten Jahren wurden aus murinen und humanen pluripotenten Stammzellen komplexe, organisierte Strukturen gebildet, die sehr frühen Stadien von Embryonen ähnlich sind. Die Forschung an Maus-Stammzellen ist dabei erheblich weiter als die an humanen Stammzellen. Manche Forscherinnen und Forscher gehen davon aus, dass es in absehbarer Zeit möglich sein wird, Strukturen zu schaffen, die nicht mehr von einem Embryo unterscheidbar sind. Die neuen Entitäten werden u. a.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

als „synthetische Embryonen“, „Embryoide“ oder auch „Blastoide“ bezeichnet. Diese sollten nicht verwechselt werden mit den schon lange bekannten „Embryoid Bodies“, die als undifferenzierte Aggregate von pluripotenten Stammzellen weniger komplex und organisiert sind und eine Vorstufe von Embryoiden bilden können. Aufgrund der Ähnlichkeit von Embryoiden mit menschlichen Embryonen werden diese derzeit in Übereinstimmung mit den rechtlichen Regularien vieler Länder zu menschlichen Embryonen nicht länger als 14 Tage kultiviert. Es ist aber eine offene Frage, wie Embryoide ontologisch einzustufen sind (so wie menschliche Embryonen oder anders?), wie sie entsprechend bezeichnet werden sollten und welcher normative Status ihnen zugeschrieben werden muss.

Diese offenen ethischen Fragen müssen auf der Basis einer interdisziplinären und gesamtgesellschaftlichen Debatte diskutiert werden, um politisch wie rechtlich konsensfähige Lösungen zu finden.

Rechtliche Einordnung der Forschung an Organoiden

Obwohl es in Deutschland keine spezifischen Rechtsregeln zur Herstellung und Verwendung von Organoiden gibt, werden sie doch sowohl vom Verfassungsrecht als auch vom einfachen Recht erfasst. Bezüglich der Herkunft des Ausgangsmaterials können Organoide insbesondere unter das Stammzellgesetz (StZG) fallen, das den Import und die Verwendung humaner embryonaler Stammzellen regelt. Die Gewinnung von hES-Zellen ist in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz (ESchG) verboten. Die Forschung an im Ausland generierten und nach Deutschland importierten hES-Zell-Linien ist zwar seit 2002 nach dem Stammzellgesetz zulässig, aber nur in begründeten Ausnahmefällen und unter strengen Voraussetzungen und außerdem nur für Forschungszwecke. Inzwischen mehren sich die Stimmen, die eine grundlegende Revision des Stammzellgesetzes fordern. So wird die Stichtagsregelung ebenso kritisiert wie das aufwendige Genehmigungsverfahren. Beides ist insbesondere auch verfassungsrechtlich problematisch. Sollten konkrete Therapien mit hES-Zellen verfügbar werden, dürfte zudem die Begrenzung der Verwendung von hES-Zell-Linien auf die Forschung nicht mehr haltbar sein – es sei denn, man würde inländischen Patientinnen und Patienten die Therapien vorenthalten wollen.

Die rechtliche Einordnung insbesondere von Embryoiden hängt davon ab, ob sie als menschliche Lebewesen mit einer Entwicklungsfähigkeit ähnlich der von menschlichen Embryonen eingestuft werden. Dann könnte ihnen unter Umständen Menschenwürde und Lebensschutz zuzuweisen sein. Ob sie schon lege lata vom Embryonenschutzgesetz erfasst werden, ist völlig ungeklärt. Jedenfalls rechtspolitisch wäre zu

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

überlegen, ob ein so starker rechtlicher Schutz wegen der im Vergleich zu natürlichen Embryonen andersartigen Art der Herstellung unter Vermeidung einer Befruchtung, wegen der Entstehung in einem völlig anderen Kontext als der Erzeugung von Nachkommen und ggf. auch wegen der Absicht, die Entwicklung der entsprechenden Entitäten in einem sehr frühen Stadium zu beenden, zu verneinen wäre. Rechtspolitisch offen ist auch die Frage, ob weit entwickelte zukünftige Hirnorganoide denselben Regelungen wie Embryonen unterliegen sollten.

Mensch-Tier-Chimärenbildungen sind grundsätzlich sehr wenig durchnormiert. § 7 ESchG verbietet sie lediglich für den Fall, dass dabei menschliche Embryonen einbezogen werden oder durch Befruchtung einer menschlichen Eizelle mit dem Samen eines Tieres bzw. durch Befruchtung einer tierischen Eizelle mit dem Samen eines Menschen ein differenzierungsfähiger menschlicher Embryo entsteht; auch ist es verboten, einen so entstandenen menschlichen Embryo auf eine Frau oder ein Tier zu übertragen oder einen menschlichen Embryo auf ein Tier zu übertragen. Weitere spezielle Regeln enthält das deutsche Recht nicht; das Tierschutzgesetz regelt Tierversuche nur allgemein. Gerade bezüglich der Herstellung von Mensch-Tier-Organoiden oder auch vollständiger Mischwesen (etwa durch Implantation menschlicher Organoide in Tiere oder umgekehrt durch Einfügung tierischer Organoide in menschliche Individuen) existiert eine Reihe von Anwendungsszenarien, die den Ruf nach weiteren Vorschriften haben laut werden lassen. Zentral dürfte insbesondere die Forderung sein, dass entsprechende Forschung von einer auf diese Fragen spezialisierten Ethikkommission bewertet werden muss. Es kann nicht erwartet werden, dass die zur Genehmigung von Tierversuchen zuständigen Behörden und die zu ihrer Unterstützung tätigen (Ethik-)Kommissionen über ausreichende Fachkenntnisse zur Beurteilung der speziellen Fragen von Mensch-Tier-Chimären verfügen.

Mit Blick auf die grundrechtlich geschützten Persönlichkeitsrechte und die besondere Sensibilität von Gesundheitsdaten und genetischen Daten stellen sich je nach Verwendungskontext von Organoiden, die aus Zellen und Geweben von Patientinnen und Patienten bzw. Probandinnen und Probanden abgeleitet wurden, unterschiedliche datenschutzrechtliche Herausforderungen. Zwar ist die Rechtsgrundlage für die Verarbeitung personenbezogener und sensibler Daten, Gesundheitsdaten und genetischer Daten im medizinischen Behandlungskontext, beispielsweise im Zusammenhang mit dem Einsatz von Organoiden zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken, eindeutig bestimmbar, da sie in der Regel im Rahmen des Behandlungsvertrags vorgenommen wird. Allerdings gibt es verschiedene Rechtsgrundlagen, die bei der Verwendung entsprechender patientenspezifischer Daten für Forschungszwecke maßgeblich sein können. Das gilt auch für den weiteren Umgang mit Forschungsergebnissen,

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

z. B. auch im Zuge der Lagerung bzw. Speicherung in einer Organoidbiobank. Hierbei stehen sich die allgemeinen Persönlichkeitsrechte (hinsichtlich des darin enthaltenen Schutzbereichs für personenbezogene Daten der/des Betroffenen) sowie die europäischen Datenschutzgrundrechte, vergleichbar konzeptualisiert, und die Forschungsfreiheit, gegenüber. Die genannten Rechte werden verfassungs- und unionsrechtlich geschützt. Während der Datenschutz eine informierte Einwilligung und damit hohe Anforderungen an die Spezifizierung von Forschungsvorhaben stellt, verlangt die Forschungsfreiheit einen möglichst umfassenden und einfachen Zugang zu Daten und Materialien auch für nur allgemein gehaltene Forschungsvorhaben. Diese beiden geschützten Rechtspositionen müssen in ein angemessenes Verhältnis zueinander gebracht werden. Die Abwägung der beiden Positionen könnte durch eine Handreichung der jeweiligen Datenschutzaufsichtsbehörde vereinfacht werden und Forschenden hierdurch mehr Rechtssicherheit ermöglichen. Diese Handreichungen wären insbesondere angesichts der Vielzahl an möglichen Rechtsgrundlagen ein wichtiger Beitrag für die Rechtsanwendung und Rechtssicherheit.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Handlungsempfehlungen für den Umgang mit der Organoidtechnologie

Empfehlungen für Forschungsförderungen:

- Die Organoidtechnologie ist noch relativ neu und es ist zu erwarten, dass der zunehmende Erkenntnisgewinn zu neuen Anwendungen in der Biotechnologie, Biomedizin und in der Klinik führen wird. Die Forschung an Organoiden als Krankheitsmodelle und biotechnologische Testsysteme (einschließlich Organs-on-a-Chip) sollte daher gezielt gefördert werden.
- Etablierung von Forschungsnetzwerken: Bei jeder neuen Technologie gibt es eine gewisse Vielfalt an Ansätzen. Um deutschlandweit gemeinsame Standards zu etablieren und starke Synergien zu ermöglichen, sollten insbesondere Forschungsnetzwerke, die Organoide als Krankheitsmodelle und biologische Testsysteme etablieren, validieren und standardisieren, gezielt gefördert werden.
- Einsatz in der Arzneimittelforschung: Organoide und Organoidbiobanken sind vielversprechend insbesondere für die Arzneimittelforschung. Es ist zu erwarten, dass sich Organoide sehr gut als Modelle für präklinische Wirksamkeits- und Toxizitätstests von Medikamenten eignen werden. Dabei werden neue Medikamente vor einem Einsatz am Menschen an Organoiden derjenigen Organe getestet, die für die Verstoffwechselung von Medikamenten eine zentrale Bedeutung haben wie Darm, Leber und Niere. Eine solche Verwendung könnte letztlich auch den Einsatz eines Teils der Tierversuche für diese Tests verringern, wenn nicht sogar ersetzen. Weiterhin können Organoide aus Biobanken verwendet werden, um bestehende Wirkstoffsammlungen nach neuen Medikamenten zu screenen oder Untergruppen von Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die selektiv auf eine Behandlung ansprechen. Dies ermöglicht einen spezifischeren Einsatz von Medikamenten. Auch bessere Modelle für Krankheiten sind eine Grundlage für pharmazeutische Forschung, beispielsweise um Wirkmechanismen von Medikamenten zu verstehen und zu optimieren. Pharmazeutisch orientierte Grundlagenforschung und Kooperationen zwischen Forschung und Pharmaindustrie sollten daher gezielt gefördert werden.
- Translation in die Klinik: Die Organoidtechnologie hat ein hohes Potenzial für die personalisierte Medizin. Nach den Erfolgen in den Niederlanden sollte eine organoidbasierte personalisierte Medizin auch allen Mukoviszidose-Patientinnen und -Patienten in Deutschland alsbald zugänglich gemacht werden. Translationale Forschung und klinische Studien mit anderen organoidbasierten personalisierten Therapien, beispielsweise in der Krebstherapie, sollten gezielt gefördert werden.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Die Möglichkeiten der Transplantation von Organoiden oder von aus Organoiden abgeleiteten Geweben sollte in der Grundlagenforschung untersucht werden. Da die für die Kultivierung von Organoiden wichtige dreidimensionale Matrix bisher nicht nach den Maßstäben der für die Anwendung am Menschen relevanten guten Herstellungspraxis (GMP) produziert wird, sind Transplantationen von Organoidmaterial in den Menschen noch ausgeschlossen. Die Suche nach alternativen Matrizes, die nach GMP-Standard produziert werden können, sollte daher gezielt gefördert werden.

- Einsatz von Genome-Editing-Verfahren: Auch für die Organoidtechnologie sollten die Techniken des Genome-Editings konsequent und langfristig erforscht werden, da sich hier neue Möglichkeiten zur patientenspezifischen Therapie und Medikamentenentwicklung (personalisierte Medizin) bislang nicht therapierbarer Erkrankungen eröffnen. Gleichzeitig sollten Sicherheits- und Risikoaspekte möglicher Anwendungen des Genome-Editings gründlich untersucht werden, da nur so eine fachkompetente Beurteilung und Abwägung der Chancen und Risiken für die Translation in die Klinik erfolgen kann.
- Interdisziplinäre Forschung: Da es sich bei der Entwicklung und dem Einsatz von Organoiden um Innovationen handelt, die weitreichende soziale, ethische und rechtliche Fragen aufwerfen und in Zukunft aufwerfen werden, müssen gezielt Forschungsprojekte gefördert werden, die diese Fragen interdisziplinär untersuchen. Bisher gibt es in Deutschland kaum ELSA-Forschungsprojekte zu Organoiden. Dabei wäre eine intensive Beteiligung von Forschenden aus den Geistes- und Sozialwissenschaften vor dem Hintergrund der Vielzahl an offenen Fragen hinsichtlich konzeptueller, ontologischer, ethischer, rechtlicher und gesellschaftlicher Aspekte und Implikationen der Forschung an und Anwendung von Organoiden bedeutsam.

Ethische und rechtliche Empfehlungen:

- Forschung mit hES-Zellen: Auch für die Organoidtechnologie ist die Forschung mit hES-Zellen in absehbarer Zeit nicht durch die Forschung an hiPS- oder adulten Stammzellen zu ersetzen. Die Möglichkeit des Zugriffs auf hES-Zell-Linien auf dem derzeitigen Stand der Forschung ist wesentlich für deutsche Stammzellforscherinnen und -forscher. Die aus dem StZG resultierenden Beschränkungen der Forschungsfreiheit bezogen auf die Forschung mit hES-Zellen sind zudem ethisch umstritten und verfassungsrechtlich nicht gerechtfertigt. Aus diesen Gründen empfehlen wir nachdrücklich eine Aufhebung des durch das StZG festgeleg-

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ten Stichtags oder zumindest die Einführung eines gleitenden Stichtags. Damit deutsche Patientinnen und Patienten darüber hinaus auch von in Deutschland entwickelten medizinischen Anwendung der Organoidtechnologie profitieren können, ist es zudem notwendig, dass die Einfuhr und die Verwendung von hES-Zellen nicht nur zu Forschungszwecken, sondern auch zu diagnostischen, präventiven und therapeutischen Zwecken zulässig ist.

- Forschung an fetalem Gewebe: Um aus adulten und aus pluripotenten Stammzellen abgeleitete Organoide als wissenschaftliche Modelle der In-vivo-Umgebung absichern und weiter verbessern zu können, bedarf es ausführlicher Vergleichsstudien sowohl mit adultem als auch mit fetalem Gewebe. Hierfür sind Forscherinnen und Forscher auf den Zugang zu fetalem Gewebe, das andernfalls verworfen werden würde, angewiesen. Es bestehen in Deutschland bisher keine klaren rechtlichen Regelungen zu der Verwendung fetalen Gewebes und fetaler Zellen zu Forschungszwecken. Eine Verwendung der Zellen und Gewebe toter Feten muss im Falle eines Schwangerschaftsabbruchs unabhängig von der Entscheidung zum Abbruch erfolgen. Ebenfalls muss eine informierte Einwilligung der Schwangeren zu dem geplanten Forschungsvorhaben eingeholt werden. Von den Forschenden wird zudem ein verantwortungsvoller Umgang mit fetalem Gewebe erwartet.
- Embryoide: Die menschliche Embryonalentwicklung ist ein Forschungsfeld von zentraler Bedeutung für die Biomedizin. Embryoide bieten eine Möglichkeit, embryonale Entwicklungsprozesse auf Basis von Stammzellen in vitro nachzubilden und so der Forschung zugänglich zu machen. Momentan sind noch viele zentrale ethische wie rechtliche Fragen zum Umgang mit Embryoiden ungeklärt. Es müssen klare rechtliche Rahmenbedingungen für die Embryoidforschung geschaffen werden und bestehende Gesetze zur Forschung an menschlichen Embryonen ihrerseits überprüft werden. Dringend revisionsbedürftig ist z. B. das strikte Verbot der Forschung mit menschlichen Embryonen. Sie sollte in bestimmtem Umfang auch in Deutschland erlaubt werden, und zwar – nach erfolgter Zustimmung der biologischen Eltern – zumindest mit Embryonen, die zwar für Fortpflanzungszwecke erzeugt wurden, aber endgültig nicht mehr dafür verwendet werden und deshalb andernfalls verworfen werden. Es sollte auch eine zukünftig unter Umständen möglich werdende Nutzung von Embryoiden im Reproduktionskontext mit bedacht und in Anbetracht des Wohls des dabei entstehenden Menschen explizit verboten werden.
- Hirnorganoide: Bei Hirnorganoiden stellt sich die Frage, ob sie in Zukunft in der Lage sein könnten, ein Bewusstsein zu entwickeln. Es ist bisher weder theoretisch geklärt, welche Eigenschaften konkret unter den Begriff des Bewusstseins zu zäh-

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

len sind (z. B. Selbstwahrnehmung, Empfindungs-/Leidensfähigkeit, Denken), noch praktisch, wie deren Vorhandensein zu messen wäre. Man sollte sich daher gemeinsam von neurowissenschaftlich-entwicklungsbiologischer und neurophilosophischer Seite um eine Schärfung und Differenzierung der Begriffe und Konzepte möglicher mentaler oder kognitiver Eigenschaften für Hirnorganoide bemühen; diese Diskussion sollte dabei von einer möglichst realistischen, forschungsstandorientierten Einschätzung des zukünftig Möglichen ausgehen. Darauf aufbauend muss geklärt werden, ob und welche ethisch-rechtlichen Schutzansprüche für menschliche und tierische Hirnorganoide und ggf. auch Tiere, auf die diese übertragen werden, daraus abzuleiten wären. Wichtig erscheint zudem, dass vor dem Hintergrund einer internationalen Fokussierung der wissenschaftlichen Debatte um Organoide auf diesen Aspekt nicht andere forschungsethische Fragen aus dem Blick geraten wie die mögliche Reduktion von Tierversuchen, die Aufklärung und Einwilligung von Spenderinnen und Spendern bzw. Patientinnen und Patienten in die Forschung sowie der ontologische, moralische und rechtliche Status der für die Herstellung von Organoiden verwendeten Zellen. In diesem Zusammenhang ist auch bei Hirnorganoiden die Frage zu stellen, ob sie in ihrem normativen Status demjenigen von menschlichen Embryonen anzupassen sind, sofern dieser Status auf einer frühen Gehirnentwicklung als Schutzkriterium basiert.

- Aufklärung und Einwilligung in die Forschung: Aufgrund der dynamischen Entwicklung von Forschungsprojekten und des Einsatzes neuer Technologien in der Organoidforschung sowie des Erfordernisses der breiten Verfügbarkeit und Vernetzbarkeit von Forschungsdaten in Biobanken ist eine informierte Einwilligung (Informed Consent) nicht immer umsetzbar. Eine „breite“ oder „dynamische Einwilligung“ (Broad bzw. Dynamic Consent) könnten eine Alternative darstellen. Jedoch sind hierbei ethische Standards einzuhalten und insbesondere das Grundrecht auf Schutz personenbezogener Daten sowie das Selbstbestimmungsrecht von Patientinnen und Patienten bzw. Spenderinnen und Spendern sind zu gewährleisten. Daher empfehlen sich darüber hinausgehende Maßnahmen zur Steigerung der Transparenz, Datensicherheit und Vertrauensbildung, z. B. die Nennung von Datenverarbeitungsmethoden, Schutzmaßnahmen zur Minderung ihrer Risiken (wie z. B. technisch-organisatorische Zugangsbeschränkungen zu den gesammelten Daten), die Einrichtung einer Webseite zur Information der Studienteilnehmenden über das konkrete Forschungsprojekt und die Einräumung einer Widerspruchsmöglichkeit. Gerade äußerst sensible Forschungsinhalte wie z. B. die Forschung an hES-Zellen, fetalen Zellen und Geweben, Embryonen, Embryoiden sowie Hirnorganoiden sollten Gegenstand einer Einwilligung sein. In diesem Sinne sollte ein mit

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

der Forschungsfreiheit im Einklang stehendes Höchstmaß an Entscheidungsmöglichkeiten der Teilnehmenden über die Verwendung ihrer Daten und Biomaterialien angestrebt werden.

- Reduktion von Tierversuchen: Die Nutzung von Organoiden als Krankheitsmodelle und Testsysteme für toxikologische Screenings hat das Potenzial, Tierversuche in Grundlagenforschung und pharmazeutischer Industrie zu ergänzen. Vor dem Hintergrund des international anerkannten Prinzips der 3R („replacement, refinement, reduction") und dessen Umsetzung durch die EU-Richtlinie „[...] zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere" (2010/63/EU) ist es wichtig, dass Alternativmethoden entwickelt, validiert und dann eingesetzt werden. Hierfür sind auch die rechtlichen Vorgaben für den sogenannten Verbraucherschutz bezüglich Verträglichkeit und Toxikologie zu überprüfen und anzupassen.

Empfehlung zur Aufklärung und Einbeziehung der breiten Öffentlichkeit:

- Wissenschaftskommunikation: Gerade im Bereich der Stammzellforschung, die große Potenziale in sich birgt und dadurch auch mit großen Hoffnungen verbunden ist, hat sich eine verständliche, vorausschauende und realistische Kommunikation von wissenschaftlichen Ergebnissen und therapeutischen Möglichkeiten in den letzten Jahrzehnten als wichtig erwiesen. Hierbei sollten die verschiedenen Kommunikatoren wie Wissenschaftseinrichtungen, einzelne Forschende und Unternehmen sowie Vereine und Verbände eine angemessene Wissenschaftskommunikation anstreben, die sich an eine breite Öffentlichkeit wendet. Zu diesem Zweck sind (z. B. im Sinne der Guidelines der International Society for Stem Cell Research (ISSCR) von 2016) hohe Anforderungen an die Wissenschaftskommunikation über Stammzellen und daraus abgeleitete Organoide zu stellen. Wissenschaftskommunikation sollte immer auch Grenzen und Probleme der Forschung und Entwicklung aufzeigen, um keine übersteigerten Hoffnungen auf baldige Therapien seitens der Öffentlichkeit aufkommen zu lassen. Forschende und Wissenschaftseinrichtungen sollten zudem über einen ethischen Kodex einer angemessenen Kommunikation ihrer Ergebnisse nachdenken.
- Mögliche ungeprüfte Therapien mit Organoiden oder aus Organoiden gewonnenen Zellen: Weltweit besteht ein großes Angebot an ungeprüften Behandlungen mit Stammzellen, die nicht im Rahmen klinischer Studien auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit geprüft wurden und die Gesundheit von Patientinnen und Patienten sowie den Ruf der Stammzellforschung gefährden. Es muss vermieden werden,

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

dass es auch bei Organoiden zu verfrühten und wissenschaftlich nicht gerechtfertigten Anwendungen und Angeboten ohne behördliche Zulassung kommt. Die jeweils geltenden Bedingungen der Marktzulassung von Medikamenten und Therapien sollten überprüft werden, um geeignete Kriterien und Grenzen derselben zu etablieren. Dabei empfehlen sich auch die Entwicklung und Etablierung internationaler Standards für die Regulierung der klinischen Anwendung.

- Breite gesellschaftliche Debatte anstoßen: Die ethische und rechtliche Diskussion um Organoide steht gerade erst in den Anfängen. Es ist daher wichtig, frühzeitig eine breite gesellschaftliche Diskussion zu initiieren, die verschiedene Interessengruppen und die allgemeine Bevölkerung gleichermaßen einbindet. Hierzu können sowohl nationale Institutionen beitragen als auch die Förderung von Forschungsprojekten, die sich mit den ethischen, rechtlichen, sozialen und ökonomischen Bedingungen der Organoidforschung im Detail auseinandersetzen. Es ist dabei darauf zu achten, dass in der öffentlichen und medialen Debatte keine überzogenen Heilsversprechen gemacht werden, sondern eine sachliche, faktenbasierte Diskussion um die Möglichkeiten und Grenzen der Organoidforschung stattfindet.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Anja Pichl, Angela Osterheider und Lilian Marx-Stölting

1. Zusammenfassung

Organoide sind dreidimensionale, aus Stammzellen entwickelte Modellsysteme für unterschiedliche Organe, denen großes Potenzial zugeschrieben wird. Sie werfen wissenschaftliche, aber auch philosophische, ethische und juristische Fragen auf, die bislang in Deutschland wenig diskutiert werden. Der vorliegende Themenband der IAG Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften bietet eine Übersicht über aktuelle wissenschaftliche Entwicklungen, ihre derzeitigen und potenziellen Anwendungsmöglichkeiten sowie wissenschaftstheoretische, ethische und juristische Diskussionen. Abgerundet wird der Band durch die bewährte sozialwissenschaftlich motivierte Darstellung von Problemfeldern und Indikatoren. Hiermit möchte die IAG einen Anstoß zu einer interdisziplinären und gesamtgesellschaftlichen Debatte liefern. Im Folgenden bieten wir einen Überblick über die Kapitel dieses Bandes.

Kapitel 2: Organoide in Forschung und Anwendung: eine Einführung (Sina Bartfeld, Hannah Schickl, Anja Pichl, Angela Osterheider und Lilian Marx-Stölting)

Die aktuellen Entwicklungen im Bereich der Organoidforschung umfassen Fortschritte in der Grundlagenforschung ebenso wie Möglichkeiten für verschiedene Anwendungsfelder. Die Einleitung führt in den Themenband sowie das Themenfeld Organoidforschung ein und erläutert zentrale Begriffe, Herstellungsmethoden und Anwendungsmöglichkeiten von Organoiden. Vorgestellt werden zudem wissenschaftliche, ethische und gesellschaftliche Herausforderungen und mögliche künftige Entwicklungen des Forschungsfeldes. Darüber hinaus werden Perspektiven aufgezeigt, die im vorliegenden Band nicht im Rahmen eines eigenen Beitrags behandelt werden: Neben ethischen Fragestellungen im Zusammenhang mit der Organoidforschung werden auch gesellschaftliche Kontexte und sozialwissenschaftliche Perspektiven skizziert. Eine Tabelle bietet eine Übersicht über ethische, rechtliche und gesellschaftliche Fragen und Probleme im Zusammenhang mit Organoiden in Forschung und Anwendung. Im zweiten Teil der Einleitung gewährt ein von Sina Bartfeld geführtes Interview mit dem renom-

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

mierten Stammzellforscher und Pionier der Organoidforschung Hans Clevers Einblicke in die Dynamik und Bedeutung des Forschungsgebietes.

Kapitel 3.1: Organoide auf Basis von humanen pluripotenten Stammzellen: Modelle für Embryonalentwicklung und Erkrankungen des Menschen (Tristan Frum und Jason R. Spence)

Das Kapitel von Tristan Frum und Jason R. Spence bietet einen Überblick über die Herstellung von Organoiden auf Basis von humanen pluripotenten Stammzellen (hPS-Zellen) und betont den Beitrag der Entwicklungsbiologie zum Verständnis der physikalischen und molekularen Mechanismen, welche die Embryonalentwicklung steuern und für die Herstellung von Organoiden in vitro genutzt werden können. Im Fokus des Beitrags steht die gerichtete Differenzierung von hPS-Zellen zu Lungen- und Darmorganoiden. Diskutiert werden zudem Strategien, welche die Reife und Komplexität von hPS-Zell-basierten Organoiden erhöhen, sowie gegenwärtige und künftige Anwendungsmöglichkeiten derselben. Zur Herstellung von Organoiden nutzen Forschende das Entwicklungspotenzial von hPS-Zellen: ihre Pluripotenz, d. h. ihre Fähigkeit, durch Differenzierung jeden Zelltyp des Körpers hervorzubringen. Davon ausgehend werden Zellen gezielt schrittweise auf bestimmte Abstammungslinien festgelegt und können Zellen der drei Keimblätter Entoderm (Innenschicht), Mesoderm (Mittelschicht) und Ektoderm (Außenschicht) bilden. Die Herstellung von Organoiden mit Zellen mehrerer Keimblätter erfordere die Ko-Differenzierung beider Zelllinien in einer Zellkultur. Aus dem Entoderm entstehen in weiteren Schritten Organoide von z. B. Lunge, Leber, Speiseröhre, Magen und Darm. Zu den von den Autoren diskutierten Problemen zählt, dass hPS-Zell-basierte Organoide auch nach mehrmonatiger Kultivierung noch immer eher fetalem als adultem Gewebe ähneln. Bei zunehmendem Wachstum seien zudem Nährstoffe und Sauerstoff nicht ausreichend verfügbar und Gewebe im Inneren des Organoids werden nicht richtig versorgt und sterben ab. Die Transplantation von Organoiden in Mäuse könne dem entgegenwirken. Auch die Verbesserung der Blutgefäßversorgung werde angestrebt, um Größe, Diversität und Organisationsgrad der Organoide zu erhöhen. Alternative Ansätze zur Unterstützung des Wachstums und der Reifung von Organoiden werden ebenfalls in rasantem Tempo weiterentwickelt und kurz skizziert. Frum und Spence schließen mit der Einschätzung, dass zwar noch viel getan werden müsse, um die Komplexität und Reproduzierbarkeit von hPS-Zell-basierten Organoidkulturen zu verbessern, diese Forschung jedoch bereits jetzt wichtige Erkenntnisse generiere. Als langfristiges Ziel identifizieren sie die Modellierung aller Stadien der Organentwicklung, wofür hPS-Zell-basierte Organoide sowohl mit fetalem als auch adultem Gewebe verglichen werden müssen.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Kapitel 3.2: Selbstorganisation von Organoiden aus Entodermzellen (Allison Lewis, Rashmiparvathi Keshara, Yung Hae Kim und Anne Grapin-Botton)

Der Herstellungsprozess von Organoiden wird häufig mit dem Konzept der „Selbstorganisation“ charakterisiert. In ihrem Beitrag definieren Allison Lewis, Rashmiparvathi Keshara, Yung Hae Kim und Anne Grapin-Botton Selbstorganisation als einen „Prozess, bei dem lokale Interaktionen zwischen Zellen, die zunächst ungeordnet sind, zur Entstehung von Mustern und Funktionen auf höherer Ebene, der des Organoids, führen“. Am Beispiel von aus dem Entoderm gewonnenen Organoiden wie Darm und Bauchspeicheldrüse diskutieren sie unterschiedliche Herstellungsmethoden von Organoiden mit Fokus auf die Ausgangsbedingungen der Zellen, Signalmechanismen und Kulturmedien, die den Selbstorganisationsprozess und damit die Entstehung von räumlicher Ordnung, Zelldifferenzierung, funktionalen Eigenschaften und Organbereichen ermöglichen. Dabei konstatieren sie, dass die Forschung noch ganz am Anfang des Verständnisses davon stehe, wie auf zellulärer Ebene externe Bedingungen und Signale zwischen einzelnen Zellen die Entstehung („emergence“) von Zellen und Strukturen fördern. Sie erörtern zudem folgende, für alle Organoidsysteme relevanten Fragen: Welche Zelltypen haben die Fähigkeit zur Selbstorganisation? Welcher Austausch von Signalen zwischen Zellen und welches Ausmaß an Interaktionen sind notwendig, um die Selbstorganisation zu initiieren und fortzusetzen? Welche Arten von externer Kontrolle erleichtern die Selbstorganisation von Organoiden? Für die Zukunft der Organoidforschung sehen die Beitragenden Anzeichen für einen Übergang vom Bau von Organoidsystemen zu deren Anwendung sowie für die weitere Aufklärung der Selbstorganisationsprozesse in vitro und in vivo.

Kapitel 3.3: Genetic Engineering von Organoiden (Isaree Teriyapirom, Andreia S. Batista-Rocha und Bon-Kyoung Koo)

Die Möglichkeit, mittels gentechnischer Methoden spezifische Genmutationen in Organoide einzuführen und Genomsequenzen reparieren, verändern, einfügen oder blockieren zu können, eröffnet wichtige neue Forschungsbereiche. Dadurch können monogen bedingte Krankheiten sowie Prozesse der Krebsentstehung besser nachgebildet und erforscht werden, beispielsweise durch Screenings des gesamten Genoms. Im vorliegenden Beitrag von Isaree Teriyapirom, Andreia S. Batista-Rocha und Bon-Kyoung Koo wird das sich aktuell etablierende Forschungsfeld der Organoidgenetik („organoid genetics“) vorgestellt. Diskutiert werden verschiedene Methoden des Genetic Engineering, die im Rahmen der Organoidforschung eingesetzt werden und eine spezifische Veränderung von DNA-Sequenzen ermöglichen. Dazu müssen die genetischen Werkzeuge jedoch erst einmal in die Zielzellen eingeschleust werden;

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

dieser Vorgang wird als „Delivery“ bezeichnet. Bei der Wahl der im Beitrag vorgestellten Delivery-Methoden müssen die Eigenschaften der Zielzelle, die Größe des DNA-Fragments sowie die nötige Dauer der Genexpression berücksichtigt werden. Es existieren auf diesem Gebiet sowohl virale Methoden als auch Vorgehensweisen, im Rahmen derer sogenannte „nackte“ DNA genutzt wird, die nicht von viralen Genen flankiert wird. Für die genetische Veränderung von Organoiden werden verschiedene Werkzeuge genutzt; fokussiert wird in dem Beitrag auf die CRISPR/Cas9-Methode (eine präzise, 2012 entwickelte Genschere), die sowohl bei aus adulten als auch bei aus pluripotenten Stammzellen hergestellten Organoiden eingesetzt werden kann. Die Beitragenden betonen die Schwierigkeit der Wahl des richtigen Delivery-Systems und der passenden Werkzeuge für das Genetic Engineering und empfehlen, diese an das jeweilige Organoidsystem, die Forschungsfrage und die Art der Genomeditierung anzupassen.

Kapitel 3.4: Organoidtechnologie in der Krebsforschung (Kai Kretzschmar)

Der Beitrag von Kai Kretzschmar bietet einen Überblick über die Verwendung von Organoiden auf Basis von adulten Stammzellen in der Krebsgrundlagenforschung und (künftigen) Krebstherapie. Dabei geht er insbesondere auf folgende Punkte ein: die Eignung von Krebsorganoiden als präklinische Modellsysteme, die die Heterogenität innerhalb und zwischen Tumoren besser erfassen können als herkömmliche Tiermodelle und Zelllinien sowie auf Möglichkeiten, mithilfe von Organoidkulturen verschiedene Aspekte der Tumorentstehung und Metastasenbildung umfassend zu untersuchen. Die Einrichtung lebender Biobanken von Krebsorganoiden eröffnen Kretzschmar zufolge neue Perspektiven für die Erprobung und Entwicklung von Medikamenten, eine bessere Stratifizierung von Krebspatientenkohorten sowie eine Verwendung von Organoiden im Rahmen einer personalisierten Krebstherapie. Durch den Einbau zellulärer Komponenten der Mikroumgebung des Tumors wird die Technologie darüber hinaus auch im sich rasch entwickelnden Bereich der Immunonkologie genutzt. Vor einem breiten Einsatz der Organoidforschung in der Krebstherapie müssen laut Kretzschmar jedoch noch einige Herausforderungen überwunden werden. Dazu gehören u. a. die Verbesserung der Herstellungsmethoden von Krebsorganoiden, um beispielsweise Verunreinigungen der Organoidkulturen durch gesunde Zellen zu vermeiden sowie Effizienzsteigerungen im Herstellungsprozess. Forschungsbedarf sieht er insbesondere im besseren Verständnis der Rolle der Tumormikroumgebung und bei der Suche nach Alternativen für die Verwendung tierischer Produkte bei der Herstellung von (menschlichen) Organoidkulturen. Mit Blick auf die Vielseitigkeit des Einsatzes von Organoiden als Modellsysteme und ihr therapeutisches Anwendungspotenzial

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

prognostiziert Kretzschmar, dass die Organoidtechnologie in Zukunft eine bedeutende Rolle nicht nur in der Krebsforschung, sondern auch in der klinischen Krebstherapie spielen wird.

Kapitel 3.5: Hirnorganoide vom gesamten Gehirn oder von spezifischen Hirnregionen und deren mögliche Anwendungen (Yoshiaki Tanaka und In-Hyun Park)

Hirnorganoide (auch zerebrale Organoide genannt) sind dreidimensionale (3-D) Miniatur-Gehirnmodelle außerhalb des Körpers. Sie gelten als innovatives Modellsystem für die Untersuchung der Entwicklung und Entstehung von Krankheiten des menschlichen Gehirns. In ihrem Beitrag präsentieren Yoshiaki Tanaka und In-Hyun Park verschiedene Arten von Hirnorganoiden, die je verschiedene Hirnregionen nachbilden; zudem vergleichen sie Hirnorganoide mit fetalen Gehirnen und diskutieren Herausforderungen für das Forschungsgebiet sowie mögliche Lösungsansätze. Basierend auf Methoden der Kultivierung von sogenannten „Embryoid Bodies“ haben Forschende die Kultursysteme für hPS-Zell-basierte Hirnorganoide optimiert und dabei herausgefunden, wie sich Hirngewebe in vitro differenzieren und strukturieren lässt. Die Autoren gehen kurz auf Ganzhirnorganoide ein, die die Untersuchung der Unterschiede und Abhängigkeiten verschiedener Hirnregionen ermöglichen und der Erforschung von Krankheiten, die große Teile des Gehirns betreffen, dienen. Der Fokus des Beitrags liegt jedoch auf Hirnorganoiden, die spezifische Regionen des Gehirns nachbilden und durch eine Kombination verschiedener Signalmodulatoren und Wachstumsfaktoren hergestellt werden. Die Möglichkeit der Erzeugung derartiger regionenspezifischer Organoide hat Implikationen für die Modellierung neuronaler Krankheiten. Zu den Herausforderungen der Forschung an Hirnorganoiden zählen die Autoren, dass die Organoide möglichst viele der im natürlichen Gehirn vorkommenden Zelltypen aufweisen, neben Neuronen beispielsweise auch Endothelzellen (zur Bildung von Blutgefäßen) und Immunzellen. Es gibt inzwischen Organoide, die alle drei Hauptzelltypen des Gehirns enthalten und in denen Zellkommunikationsprozesse stattfinden, die für die Hirnfunktion grundlegend sind. Desweiteren ist das Wachstum und der Zeitraum der Kultivierung von Hirnorganoiden zeitlich begrenzt. Limitierende Faktoren sind neben der Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen die Abfallentsorgung sowie das Fehlen eines Blutgefäßsystems. Zudem wird an der Expansion und Reifung der Hirnorganoide stetig gearbeitet, um späte fetale oder auch nachgeburtliche Stadien der Hirnentwicklung nachbilden zu können, was derzeit noch nicht möglich ist. Tanaka und Park sind optimistisch, dass die Bildung von Blutgefäßen, Immunzellen und einem Immunsystem sowie die Neuronenbildung von Hirnorganoiden die Reife dieser

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Systeme erhöhen wird und sich dadurch Pathologien besser in vitro untersuchen und langfristig neue Ansätze der regenerativen Medizin entwickeln lassen.

Kapitel 3.6: 3-D-Nierenorganoide für die Translation neuen Wissens vom Labor in die Klinik („bench to bedside“) (Navin Gupta, Emrecan Dilmen und Ryuji Morizane)

Nierenerkrankungen stellen weltweit ein großes gesundheitliches Problem dar, das durch die künftige medizinische Einsetzbarkeit von Nierenorganoiden auf Basis von humanen pluripotenten Stammzellen (hPS-Zellen) einer Lösung näher gebracht werden könnte. So besteht die Hoffnung, dass transplantierbare Nierenorganoide eines Tages eine Alternative zu Dialyse und Nierentransplantationen darstellen. In ihrem Beitrag beschreiben Navin Gupta, Emrecan Dilmen und Ryuji Morizane, wie neuere Erkenntnisse in der Entwicklungsbiologie der Niere die Forschung an Nierenorganoiden beeinflusst haben. Sie gehen auf verschiedene Einsatzmöglichkeiten von Nierenorganoiden in Forschung und klinischer Anwendung ein und diskutieren deren Schwierigkeiten und gegenwärtige Lösungsansätze. Nierenorganoide können ihnen zufolge als Modellsysteme für die Erforschung der Entwicklung und Erkrankung der Niere, für Toxizitätsstudien, für die personalisierte Medizin und für Medikamententests sowie prospektiv für die regenerative Medizin genutzt werden. Sie weisen eine hohe Ähnlichkeit zur menschlichen Niere in vivo auf, eine voll funktionsfähige Niere könne jedoch, trotz vielversprechender Studien, bislang noch nicht hergestellt werden. Trotz des großen Potenzials von Nierenorganoiden bleiben einige Herausforderungen bestehen, wozu die Beitragenden insbesondere ihre Unreife, ihre begrenzte Reproduzierbarkeit sowie den Mangel eines integrierten funktionsfähigen Gefäßsystems zählen. Bei unreifem in vitro induziertem Gewebe beispielsweise liegen Zellen zum Teil noch undifferenziert vor, sodass das Gewebe nicht alle notwendigen Zelltypen in funktionsfähigem Zustand enthalte. Um funktionstüchtig zu sein, müssen die Teilsysteme (Durchblutung, Blutgefäße, abführende Leitsysteme etc.) miteinander erfolgreich interagieren; hier werde nach verschiedenen Lösungsansätzen gesucht. Die Reproduzierbarkeit von Organoiden sei dadurch eingeschränkt, dass viele Entwicklungsschritte nacheinander durch Zugabe verschiedener Faktoren durchlaufen werden und es dabei zu individuellen Unterschieden zwischen den erzeugten Organoiden kommen könne. Durch den rasanten Zuwachs an Wissen und technischen Möglichkeiten wie z. B. Organ-on-a-chip-Technologien erwarten Gupta, Dilmen und Morizane gleichwohl große Fortschritte in der Erforschung und klinischen Anwendung von Nierenorganoiden.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Kapitel 3.7: Organoide des weiblichen Reproduktionstraktes (Cindrilla Chumduri und Margherita Yayoi Turco)

Seit Kurzem können Teile des weiblichen Reproduktionstraktes mithilfe dreidimensionaler Organoidsysteme nachgebildet werden. Der weibliche Reproduktionstrakt besteht aus verschiedenen Bereichen (Eierstöcke, Eileiter, Gebärmutter, Gebärmutterhals und Vagina), die von Schleimhaut umgeben sind. Die Regulation der vielfältigen Funktionen dieser Bereiche wird von einem Zusammenspiel von Hormonen gesteuert, sowie durch Wechselwirkungen zwischen den Schleimhautzellen mit anderen Zelltypen, etwa Immunzellen. Störungen dieser Prozesse können zu Krankheiten führen, z. B. zu Karzinomen (Krebs). Ein besseres Verständnis der zellulären und molekularen Mechanismen der Steuerung dieser Prozesse ist von großer Bedeutung. Cindrilla Chumduri und Margherita Yayoi Turco stellen in ihrem Beitrag dar, dass neuere dreidimensionale Organoidsysteme des weiblichen Reproduktionstrakts sowohl aus gesundem als auch aus erkranktem Gewebe von Mäusen oder Menschen gezüchtet werden können und die Untersuchung von normalen physiologischen Vorgängen ebenso wie von gestörten Abläufen und Krankheiten ermöglichen. Zukünftige Entwicklungen und Anwendungspotenziale betreffen Chumduri und Turco zufolge (i) den Einsatz von Genome-Editing, d. h. die Modifikation von Organoiden mit Genscheren (etwa CRISPR/Cas9), die es unter anderem ermöglichen, die Auswirkungen des Ausschaltens einzelner Gene auf die Entwicklung der Organoide zu untersuchen, (ii) die Nutzung für die Medikamentenentwicklung und personalisierte Medizin, beispielsweise über die Generierung patientenspezifischer Organoide, an denen vorab getestet werden könne, welches Medikament bei der jeweiligen Patientin wirksam sei und (iii) das Bioengineering, also die Kultivierung von Organoiden zusammen mit weiteren Zelltypen wie Blutgefäßen, Nervenzellen, Stromazellen und umgebender extrazellulärer Matrix etc. sowie (iv) Organoide zur Untersuchung der frühen Schwangerschaft, beispielsweise mittels Plazenta-Organoiden.

Kapitel 3.8: Die zelluläre Grenzschicht im Magen-Darm-Trakt und ihre Funktion in der Immunabwehr: Organoide als Modell des gastrointestinalen Epithels (Özge Kayisoglu, Nicolas Schlegel und Sina Bartfeld)

Der menschliche Körper hat fortlaufend Kontakt zu den verschiedensten Mikroorganismen, die nützlich, neutral oder schädlich sein können. Die Schnittstellen zwischen Körper und Umwelt müssen daher sowohl die Interaktion mit den nützlichen Mikroorganismen ermöglichen als auch eine Barrierefunktion gegen eindringende Krankheitserreger erfüllen. Die Deckgewebe (Epithelien) kleiden die Körpergrenzen aus und enthalten eine Vielzahl verschiedener angeborener Immunsensoren, die einerseits

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Entzündungsreaktionen auslösen, wenn Mikroorganismen diese Barriere überwinden und in den Körper eindringen, aber andererseits auch für die Aufrechterhaltung der Barriere wichtig sind. Eine Fehlfunktion dieses komplizierten Systems trägt zu verschiedensten gastrointestinalen Erkrankungen bei, darunter chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) mit den Unterformen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa oder nekrotisierender Enterokolitis. Die Komplexität der diesen Erkrankungen zu Grunde liegenden zellulären Interaktionen und molekularen Grundlagen sind jedoch noch wenig verstanden. In den letzten Jahren haben sich Stammzell-abgeleitete Organoide als vielversprechende Modelle sowohl für die Entwicklung des Darms als auch für ein breites Spektrum von Mechanismen der Krankheitsentstehung und -verläufe (Pathologien) etabliert, zu denen auch Infektionskrankheiten gehören. Darüber hinaus ermöglichen sie die Erforschung der epithelialen angeborenen Immunität. Im Fokus dieses Beitrags von Özge Kayisoglu, Nicolas Schlegel und Sina Bartfeld stehen daher die gastrointestinale epitheliale Barriere und deren Rolle für die Immunfunktion und die Entwicklung der angeborenen Immunität.

Kapitel 4: Organoide: Ein wesentliches Element in einem generativen Modellgefüge (Melinda Bonnie Fagan)

Die zentrale wissenschaftliche Funktion von Organoiden, menschliche Organe zu modellieren, findet in nahezu jeder Publikation zu Organoiden Erwähnung. Selten wird jedoch diese Modellfunktion und ihre Rolle beim Wissenserwerb genauer untersucht. Dies übernimmt im vorliegenden Band die Wissenschaftsphilosophin Melinda Bonnie Fagan auf Basis der breiten wissenschaftsphilosophischen Debatte zu wissenschaftlicher Modellierung und Modellen. Aufbauend darauf klärt sie, inwiefern Ähnlichkeiten zwischen Organoiden und den Organen, als deren Modelle sie fungieren, Rückschlüsse auf die Organe in vivo stützen. Sie zeigt auf, dass bei der Absicherung modellbasierter Schlussfolgerungen die materielle Kontinuität von Organoiden mit den menschlichen Stammzellen, aus denen sie hergestellt wurden, sowie die Entwicklungsfähigkeit Letzterer eine zentrale Rolle spielen. Materielle Kontinuität besteht Fagan zufolge auch zwischen Organoiden und ihren Zielen, den Organen, sowie anderen Modellen, weshalb sie für ein Verständnis von Organoiden als „Modellgefüge“ („fabric of models“) plädiert. Während in vielen natur- und populärwissenschaftlichen Abhandlungen über Organoide eine größtmögliche Ähnlichkeit zwischen Organoiden und den entsprechenden Organen in vivo als erstrebenswert dargestellt wird, zeigt Fagan auf, inwiefern manche Forschungsziele und Modellfunktionen bestimmte Unähnlichkeiten zwischen Organoiden und Organen erfordern und dass das Streben nach größtmöglicher Ähnlichkeit daher zwar ein zentrales, aber nicht das einzige oder gar letzte Ziel der

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Organoidforschung sein kann. Aufbauend auf den Ergebnissen der Untersuchung der wissenschaftlichen Bedeutung und Modellfunktion von Organoiden argumentiert Fagan, dass das Vermögen der „Selbstorganisation“ oder „Selbstassemblierung“, welches Organoiden häufig zugeschrieben wird, nicht als zellinternes, vorgeformtes Programm der Organentwicklung zu verstehen ist, sondern im Gegensatz zur experimentellen Kontrolle: als das, was sich dieser (noch) entzieht.

Kapitel 5: Zur Ethik menschlicher Embryoidmodelle: die Schaffung einer konsistenten gesellschaftlichen Vereinbarung (Paola Nicolas, Fred Etoc und Ali H. Brivanlou)

In den letzten Jahren ist ein sich rasch entwickelndes Forschungsgebiet entstanden, das untersucht, wie man Embryonen aus ihren Grundbestandteilen – pluripotenten Stammzellen und Derivaten – herstellen kann. Als Embryoide oder synthetische Embryonen werden so hervorgebrachte mehrzellige Gebilde bezeichnet, die natürlichen Embryonen sowohl in Bezug auf die enthaltenen Zelltypen als auch auf die dreidimensionale Organisation ähneln. Paola Nicolas, Fred Etoc und Ali H. Brivanlou diskutieren im Rahmen ihres Beitrags den ethischen und rechtlichen Umgang mit menschlichen Embryoidmodellen und argumentieren, dass die derzeitige Einbettung dieser Frage in die Debatte um den moralischen Status des Embryos niemals zu einem Konsens und einer umsetzbaren Politik führen wird. Stattdessen sehen sie die Bestimmung der gesellschaftlichen Prioritäten als entscheidend an, um für den Umgang mit diesen neuen Entitäten eine konsistente ethische Richtlinie entwerfen zu können. Nicolas, Etoc und Brivanlou unterscheiden ethische Bedenken, die durch verschiedene Arten von Embryoiden aufgeworfen werden: (1) Embryoide, die nur Bestandteile von Embryonen nachbilden, und (2) Embryoide, die den Embryo als Ganzes nachbilden. Innerhalb der zweiten Kategorie wird die Einordnung dieser Embryoide bezüglich der „14-Tage-Regel“ (die weit verbreitete Grenze für die Kultivierung natürlicher Embryonen in vitro bis zum 14. Tag nach der Befruchtung) hinterfragt und Konsequenzen für zukünftige Regelungen gezogen. Das Fehlen eines Konsenses sowohl bezüglich des moralischen Status des Embryos als auch bezüglich der Frage, ob Embryoide Embryonen sind, wird dabei problematisiert. Die Beitragenden rufen zur Konsistenz in der biomedizinischen Forschung mit menschlichen Materialien auf; dabei wird versucht, Embryoide innerhalb eines Spektrums bestehender Praktiken zu verorten, das von der Stammzellforschung und künstlichen Befruchtung (IVF) bis hin zur Forschung an Menschen reicht. Die gegenwärtige Praxis, menschliche Embryonen ohne Rücksicht auf ihren potenziellen Nutzen einzufrieren oder zu verwerfen widerspricht ihrer Ansicht nach der Annahme einer besonderen Berücksichtigung von menschlichem Material. Im Gegenteil, mit der Schaffung synthetischer Modelle zu Forschungszwecken werde gerade

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

anerkannt, dass kein menschliches Material unnötig und ohne Prüfung verwendet werden, sondern im Rahmen hochrangiger Forschung immer der Menschheit dienen sollte. Es wird angeregt, das vollständige Verbot der Embryonenforschung (mit natürlichen und synthetischen Embryonen) über die 14-Tage-Regel hinaus zu überdenken. Stattdessen sollen bestimmte ethische Forschungsstandards eingehalten werden: 1) eine hochrangige wissenschaftliche Hypothese, 2) die Intention des Projekts, 3) Notwendigkeit/Alternativen zur Forschung, 4) Risiken und Nutzen und 5) Transparenz und Beaufsichtigung. Die Forschung an synthetischen Embryonen solle dabei kontextabhängig bewertet werden: Je weiter das Stadium der synthetischen Embryonen fortgeschritten ist, desto mehr wissenschaftliche Begründungen, gesellschaftliche Vorteile und Kontrollen, Beurteilungen des Werts, der Absichten und Notwendigkeit sowie der Risiken und Nutzen des Forschungsprojekts halten die Beitragenden für erforderlich, um ein Forschungsprojekt durchführen zu können.

Kapitel 6: Sind menschliche zerebrale Organoide moralisch schützenswert? Ein kommentierter Überblick über die aktuelle internationale Ethikdiskussion (Silke Schicktanz)

Hirnorganoide sind in der öffentlichen und in der ethischen Debatte um Organoide besonders präsent und umstritten. Silke Schicktanz gibt einen Überblick über die internationale Fachdiskussion zu ethischen Fragen in Zusammenhang mit Hirnorganoiden und mit Mensch-Tier-Chimären in der Organoidforschung. Dabei zeigt sie Verbindungen zu früheren ethischen Debatten über Hirnforschung, den Umgang mit menschlichen Biomaterialien, Xenotransplantation und Stammzellforschung auf. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt hält sie die empirisch informierte Identifizierung von ethischen Problemen für zentral, um Lösungsansätze auf eine solide Wissens- und Diskursbasis aufzubauen. Methodisch unterscheidet Schicktanz fiktive Gedankenexperimente von realistischen Zukunftsszenarien als Basis ethischer Folgenabschätzung sowie medizinethische von forschungsethischen Überlegungen. Der Schwerpunkt des Beitrages liegt auf Letzteren, diskutiert werden darunter insbesondere: (i) die Möglichkeit der Reduktion von Tierversuchen mittels Organoiden; (ii) ethisch vertretbare Formen informierter Einwilligung in die biobankbasierte Lagerung und weitere Verwendung von Organoiden; (iii) der moralische Status von Stammzellen, aus denen Organoide hergestellt werden; (iv) der moralische Status von Hirnorganoiden. Sie betont den Zusammenhang der ethischen Fragen zu bislang noch nicht geklärten wissenschaftstheoretischen und neurophilosophischen Problemen, insbesondere des Verständnisses von mentalen und kognitiven Eigenschaften, analysiert die sprachliche Darstellung von Hirnorganoiden und Mensch-Tier-Chimären hinsichtlich ihrer norma-

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

tiven Bedeutungsdimensionen und berücksichtigt die kulturelle und kulturgeschichtliche Einbettung ethischer Diskussionen. Mit Bezug auf die öffentliche Wahrnehmung von Mensch-Tier-Chimären argumentiert Schicktanz, dass weniger die vieldiskutierte wahrnehmbare „Humanisierung" von Tieren bei der Chimärenbildung problematisch ist, sondern vielmehr die Überschreitung von in der westlichen Welt kulturell tiefsitzenden Grenzziehungen wie die zwischen Menschen und Tieren, Leben und Tod oder unterschiedlichen Körpern Unbehagen auslöst. Schicktanz sieht einen großen Bedarf an weiterführender bioethischer Reflexion und breiter gesellschaftlicher Diskussion von Organoiden im Allgemeinen und Hirnorganoiden im Besonderen, für deren konstruktiven Verlauf sie abschließend Rahmenbedingungen skizziert.

Kapitel 7: Organoide: Die Deutsche Rechtslage (Jochen Taupitz)

Spezielle Rechtsregeln zur Herstellung und Verwendung von Organoiden existieren in Deutschland nicht. Dennoch werden sie vom Recht erfasst: anwendbar sind Regeln auf verfassungsrechtlicher Ebene im Grundgesetz oder aber im „einfachen", also unterhalb des Grundgesetzes stehenden Recht. Der Beitrag von Jochen Taupitz liefert vor diesem Hintergrund eine juristische Einordnung von Organoiden. Dabei geht es vor allem um die Herkunft bzw. die Gewinnung des Ausgangsmaterials, die Art und Weise ihrer (geplanten) Verwendung und die Einordnung der Organoide selbst. Bezogen auf die Gewinnung der für die Herstellung notwendigen menschlichen Zellen und bezogen auf die Übertragung eines Organoids auf einen (anderen) Menschen bestehen in der Sache recht umfangreiche Vorschriften, die letztlich vor allem der Steuerung entsprechender Risiken für die Spenderin und den Spender bzw. die Empfängerin und den Empfänger dienen. Bezüglich der Herkunft des Ausgangsmaterials fallen Organoide unter das Stammzellgesetz, allgemeine medizinrechtliche Grundsätze, allgemeine Persönlichkeitsrechte der Spenderin und des Spenders, das Transplantationsgesetz, das Arzneimittelgesetz sowie ggf. das Tierschutzgesetz. Der Umgang mit und die Verwendung von Organoiden kann unter das Transplantationsgesetz fallen, berührt das Arzneimittelgesetz, das Gentechnikgesetz, das Ärztliche Berufsrecht, sowie das Tierschutzgesetz. Die Einordnung der hergestellten Organoide hängt Taupitz zufolge davon ab, ob sie als menschliche Lebewesen einzustufen sind. Vom Embryonenschutzgesetz (ESchG) (oder vom sonstigen deutschen Recht) nicht ansatzweise geklärt und auch rechtspolitisch offen ist die Frage, ob weit entwickelte Hirnorganoide, wie sie in der Zukunft einmal möglich sein könnten, denselben Regeln wie Embryonen unterliegen sollen; Handlungsbedarf für den Gesetzgeber sieht Taupitz zurzeit jedoch nicht. Diskutiert werden zudem Fragen, die die Zuschreibung von Bewusstsein und die damit möglichen verbundenen Schutzansprüche bei Hirnorganoiden thematisieren. Sofern

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Organoide nicht die Entwicklungsfähigkeit von Embryonen oder kognitive Fähigkeiten von Personen, also von gesamten Individuen aufweisen, sondern lediglich einzelnen Organen ähneln, sind sie nicht anders zu behandeln als (andere) menschliche Organe oder Zellstrukturen. Sie haben keinen besonderen rechtlichen „Status". Es handelt sich nach deutschem Recht um Sachen. Das Themenfeld Mensch-Tier-Verbindungen ist sehr wenig durchnormiert. Abgesehen von den rudimentären Vorschriften des § 7 ESchG, der die Herstellung von Hybriden und Chimären regelt, die nur selten im Fall von Organoiden einschlägig sein dürften, und abgesehen von den allgemeinen Vorschriften des Tierschutzgesetzes existieren keine einschlägigen Bestimmungen. Gerade bezüglich der Herstellung von Mensch-Tier-Organoiden oder auch vollständiger Mischwesen existieren eine Reihe von Anwendungsszenarien, die den Ruf nach weiteren Vorschriften haben laut werden lassen. Zentral dürfte insbesondere die Forderung sein, dass entsprechende Forschung von einer Ethikkommission bewertet werden muss.

Kapitel 8: Organoide: ein Fall für den Datenschutz? (Fruzsina Molnár-Gábor)

In dem zweiten rechtswissenschaftlichen Beitrag dieses Themenbandes untersucht Fruzsina Molnár-Gábor Organoide und ihre Verwendung in Hinblick auf datenschutzrechtliche Implikationen und Herausforderungen. Diese Herausforderungen fallen je nach Verwendung unterschiedlich aus; zu differenzieren ist zwischen (i) der Forschung an Organoiden auf Grundlage eines konkreten Behandlungsverhältnisses, (ii) der Verfolgung von (zum Zeitpunkt der Datenerhebung unspezifischen) Forschungszielen als Primärzweck der Verarbeitung sowie (iii) dem Umgang mit Organoiden in Biobanken im Kontext unterschiedlicher Forschungsvorhaben und zum Abgleich in Behandlungskontexten. Gleichwohl können diese Szenarien eng miteinander verwoben sein, ihre Trennung dient lediglich einer besseren datenschutzrechtlichen Erfassung. Im Fokus der Analyse steht die Datenverarbeitung, die einerseits von organoidspezifischen Bedingungen der Forschungsvorhaben geleitet wird, andererseits von damit einhergehenden Fragen nach geeigneten Formen der Einwilligung. Die juristische Betrachtung geht hierbei im Wesentlichen von der Datenschutz-Grundverordnung und ihrer nationalen Umsetzung aus und berücksichtigt die grundrechtlichen Garantien zur Forschungsfreiheit und die allgemeinen Persönlichkeitsrechte der Betroffenen.

Bei bestimmten Behandlungen kann anhand von Organoiden die bestmögliche Therapie für eine Patientin bzw. einen Patienten gefunden oder der Krankheitsverlauf modellhaft nachvollzogen werden. Im Rahmen der datenschutzrechtlichen Untersuchung thematisiert Molnár-Gábor, auf welcher Grundlage eine zulässige Datenverarbeitung

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

erfolgen kann, wenn das Forschungsvorhaben, zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht spezifiziert werden kann. Als Rechtsgrundlage zur Datenverarbeitung wird regelmäßig die informierte Einwilligung herangezogen, allerdings erfordert diese, dass die Forschungsfragen und die Datenverarbeitung sowie sonstige Maßnahmen zur Datensicherheit bereits zum Zeitpunkt der Datenerhebung klar umschrieben sind. In der Organoidforschung können diese Fragen aufgrund unvorhergesehener Prozesse nicht immer eindeutig festgelegt und durchgehalten werden. Entgegen der datenschutzrechtlichen Vorgaben fordern die forschungspraktischen Gegebenheiten einen möglichst umfassenden Zugang zu Daten sowie eine flexible Handhabung der Forschungsziele, da gerade beim Einsatz neuer Technologien eine Offenheit oder nachfolgende Anpassung der Forschungsfrage nicht auszuschließen ist. Insbesondere Organoidbiobanken erfordern Molnár-Gábor zufolge die Entwicklung geeigneter Einwilligungsverfahren wie das der breiten Einwilligung („broad consent") oder der dynamischen Einwilligung („dynamic consent"), welche dem umfassenden Spektrum an Weiterverwendungszwecken biobankbasierter Forschung gerecht werden. Dabei sollte eine entsprechende Einwilligung begleitet werden von Maßnahmen zur Gewährleistung des Grundrechtes auf Schutz personenbezogener Daten und des Selbstbestimmungsrechtes der Patientinnen und Patienten bzw. Probandinnen und Probanden, die der Transparenz, Datensicherheit und Vertrauensbildung dienen. Zudem soll ein möglichst hohes Maß an Entscheidungsmöglichkeiten für die Betreffenden über die Verwendung ihrer Daten und Proben angestrebt werden. Die gegenläufigen Positionen von Forschungsfreiheit und den Rechten der Studienteilnehmenden könnten beispielsweise durch Handreichungen der Datenschutzbehörden zu den möglichen Maßnahmen leichter verortet und miteinander in Einklang gebracht werden – damit könnte die Rechtssicherheit erhöht und dadurch bessere Bedingungen für Forschende und Patientinnen und Patienten geschaffen werden. Ein weiterer Gewinn für Forschung und Patientenwohl sowie eine Chance zur stärkeren Verknüpfung beider Positionen wird in der durch die Organoidforschung anvisierten translationalen Medizin gesehen. Die translationale Medizin bietet im Rahmen der ethischen und rechtlichen Grundsätze einen Gestaltungsrahmen für die Forschung und für Behandlungskontexte, der den Akteuren ein gewisses Maß an Freiheit verschafft, dabei aber gleichzeitig das Patientenwohl nicht vernachlässigt.

Kapitel 9: Problemfelder und Indikatoren im Bereich Organoidforschung (Angela Osterheider, Yaroslav Koshelev, Marlen Reinschke und Lilian Marx-Stölting)

Ziel der Problemfelderhebung und der Indikatorenanalyse ist es, das komplexe Feld der Gentechnologien in Deutschland in einer messbaren und repräsentativen Form

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

für die interessierte Öffentlichkeit aufzuschließen und mittels Indikatoren auszuleuchten. Basierend auf einer qualitativen Analyse der Medienberichterstattung sowie einer Recherche in Online-Suchmaschinen werden den jeweiligen Themen entsprechende sogenannte Problemfelder ermittelt. In einem zweiten Schritt werden diesen Problemfeldern Indikatoren (quantitative Daten) zugeordnet. Im Beitrag von Angela Osterheider, Yaroslav Koshelev, Marlen Reinschke und Lilian Marx-Stölting werden folgende ausgewählte Problemfelder mithilfe von Indikatoren quantitativ beschrieben: Forschungsstandort Deutschland, Realisierung Forschungsziele, Realisierung medizinischer Zielsetzungen, Rechtsrahmen, Status Organoid, Öffentliche Wahrnehmung und Patentierung wissenschaftlicher Ergebnisse. Die Indikatoren sind: Anzahl internationaler Fachartikel, Neuerscheinungen (Deutsche Nationalbibliothek), Förderungen durch BUND, EU und DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), mediale Abbildung, Online-Suchanfragen, öffentliche Veranstaltungen, Importe von hES-Zell-Linien und Patentanmeldungen. Nachfolgende Entwicklungen und Perspektiven lassen sich aus der durchgeführten Analyse ableiten:

- Auf dem Gebiet der Organoidforschung ist seit dem Jahr 2013 ein steter Anstieg der nationalen und internationalen Fachpublikationen zu verzeichnen (O-01). Der Anteil der Artikel mit deutscher Erstautorschaft steigt parallel an. Von 2001 bis 2012 wurden auf geringerem Niveau Publikationen veröffentlicht. Die Anzahl der Artikel mit deutscher Erstautorschaft ist während des gesamten Untersuchungszeitraumes von 2001 bis 2019 verhältnismäßig gering.
- Die Recherche populärwissenschaftlicher bzw. an die interessierte Öffentlichkeit adressierter Neuerscheinungen in der Datenbank der Deutschen Nationalbibliothek (Stichwort: „Organoid“) ergibt, dass die Anzahl der Publikationen zunimmt; allerdings auf geringem Niveau (O-02). In den Jahren 2015, 2017, 2018 sowie 2019 sind vier bzw. fünf Neuerscheinungen zum Thema verzeichnet; zudem gibt es Jahre, in denen keine Publikationen veröffentlicht wurden.
- Wirft man einen Blick auf die nationale und europäische Forschungslandschaft, kann man feststellen, dass die Förderung durch den Bund im Jahr 2017 startet (O-03). Die Deutsche Forschungsgemeinschaft begann die Projektförderung bereits im Jahr 2009; seitdem steigt die Anzahl der geförderten Projekte stetig an (O-04). Die Fördermaßnahmen der europäischen Union (EU) startete im Jahr 2011. Die Zahl der Projekte nahm stetig zu (außer im Jahr 2018). Die Fördersummen erreichten im Jahr 2016 ihren Höhepunkt (O-05).
- Das Thema ist in der Berichterstattung präsent. *Der Spiegel*, *Die Zeit*, *SZ (Süddeutsche Zeitung)* und *FAZ (Frankfurter Allgemeine Zeitung)* (online und Print) berichten über

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

die Organoidforschung: Vor allem im Jahr 2018 fand eine vermehrte Auseinandersetzung mit diesem Thema statt (O-06).

- Die relative Anzahl der Suchanfragen zur Organoidforschung bei Google ist ein Indikator für das allgemeine gesellschaftliche Interesse. Seit dem Jahr 2013 nehmen diese Suchanfragen zu (O-07).
- Bei der Suche nach öffentlichen Veranstaltungen in Deutschland zum Thema ist auffällig, dass erst seit 2017 und dann auch nur sehr wenige Veranstaltungen durchgeführt worden sind (O-08).
- Die Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland für die Forschung mit Organoiden (O-09) starteten im Jahr 2013. Bis Ende 2019 wurden 20 Genehmigungen (Forschungsvorhaben) vom Robert Koch-Institut erteilt. Besonders aktiv sind die Bundesländer Nordrhein-Westfalen, Bayern, Berlin und Hessen. Die Anzahl der Genehmigungen hatte ihren Höchststand im Jahr 2017. Die importierten hES-Zellen stammten aus 9 Ländern. Die meisten Importe erfolgten aus den USA, gefolgt von Großbritannien, Singapur, Schweden und Australien sowie Singapur.
- Die Zahl der Patentanmeldungen durch Anmelderinnen und Anmelder aus Deutschland nahm im Zeitraum von 2015 bis 2017 zu, danach allerdings wieder ab (O-10). Davor gab es lediglich in den Jahren 2001, 2002 und 2004 vereinzelte Patentanmeldungen.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Sina Bartfeld, Hannah Schickl, Anja Pichl, Angela Osterheider und Lilian Marx-Stölting

2. Organoide in Forschung und Anwendung: eine Einführung

2.1 Einführung in die Organoidforschung und den Themenband

2.1.1 Was sind Organoide?

Organoide sind aus Stammzellen oder Vorläuferzellen in vitro erzeugte, dreidimensionale Strukturen aus Zellen. Sie ähneln Organen in vivo in Hinblick auf die enthaltenen Zelltypen, deren räumliche Anordnung und spezifische Funktionsfähigkeit. Ihre Entstehung wird häufig mit dem Begriff „Selbstorganisation" charakterisiert. Darunter versteht man einen (bislang nur unzureichend verstandenen) Prozess der Bildung komplexer Strukturen aus Ausgangszellen durch Interaktionen der Zellen untereinander sowie zwischen den Zellen und ihrer Umgebung (siehe Lewis/Keshara/Kim/Grapin-Botton et al., Kap. 3.2). Stammzellen sind Zellen, die durch Teilung sowohl weitere Stammzellen (Fähigkeit zur Selbsterneuerung) als auch spezialisierte Zellen (Fähigkeit zur Differenzierung) hervorbringen können.[1] Vorläuferzellen sind hingegen bereits auf die Bildung bestimmter Zelltypen festgelegte Nachkommen von Stammzellen.

Die Bandbreite der Organe, die auf diese Weise in unterschiedlichen Spezies (und zum Teil auch in Kombination verschiedener Spezies) nachgebildet werden können, ist inzwischen sehr groß und umfasst Organe und Zelltypen, die aus den Zellen aller drei Keimblätter entstanden sind. Keimblätter nennt man die drei Zellschichten (Entoderm/Innenschicht, Mesoderm/Mittelschicht, Exoderm/Außenschicht), die sich während der Embryonalentwicklung bilden und die im Verlauf der Weiterentwicklung unterschiedliche Gewebe hervorbringen können. Die drei Keimblätter enthalten sozusagen die entwicklungsgeschichtlich am weitesten voneinander entfernten Gruppen von Zellen. Da die Organoidtechnologie bereits diese größtmöglichen zellulären Un-

1 Eine aktuelle Übersicht zur Stammzellforschung bietet der Themenband der IAG *Gentechnologiebericht* (Zenke et al., 2018). Darin enthalten ist auch eine kurze Beschreibung der Organoidtechnologie (Bartfeld/Clevers, 2018).

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:07
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

terschiede nachbilden kann, wird angenommen, dass grundsätzlich Organoide aller Organe hergestellt werden können. Zur Vielzahl der Organe, hinsichtlich derer bereits Organoide erzeugt wurden, zählen u. a.: Darm (siehe Interview mit Clevers, Kap. 2.2; Kayisoglu/Schlegel/Bartfeld, Kap. 3.8); Gehirn (siehe Tanaka/Park, Kap. 3.5); Magen, Pankreas, Leber, Prostata, Speiseröhre, Gallenblase, Schilddrüse, Lunge (siehe Frum/Spence, Kap. 3.1 und Lewis/Keshara/Kim/Grapin-Botton, Kap. 3.2); Nieren (siehe Gupta/Dilmen/Morizane, Kap. 3.6), der weibliche Reproduktionstrakt (siehe Chumduri/Turco, Kap. 3.7) und vielen weiteren, Tendenz steigend. Dabei steht jedoch nicht immer ein Organoid für das gesamte Organ: Häufig bilden mehrere Organoide unterschiedliche Aspekte einzelner Organe nach und machen sie dadurch der experimentalwissenschaftlichen Forschung zugänglich (siehe auch wissenschaftstheoretische Überlegungen von Fagan, Kap. 4).

Ihr Anwendungspotenzial für verschiedene Bereiche, insbesondere der biomedizinischen Forschung und Therapie, ist vielversprechend. Dieses reicht von der Grundlagenforschung, beispielsweise zur In-vitro-Untersuchung der Organentstehung und zur Erforschung von Krankheiten, über die Nutzung als Testsysteme für die Medikamentenentwicklung und Toxizitätsprüfungen, bis hin zu Zell-, Gewebe- und Organersatz innerhalb der regenerativen Medizin. Gerade für das Bestreben einer zunehmend personalisierten Medizin weckt die Forschung an Organoiden große Hoffnungen und eröffnet neue Perspektiven.

2.1.2 Gewinnung von Organoiden

Organoide können entweder aus gewebespezifischen (adulten) Stammzellen oder aus pluripotenten Stammzellen hergestellt werden. Zu Letzteren zählen embryonale Stammzellen (ES-Zellen), die aus Embryonen gewonnen wurden, oder induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen), die durch die „Reprogrammierung“ von Körperzellen (somatischen Zellen) erzeugt werden. Man kann daher auch von zwei unterschiedlichen „Organoidtechnologien“ sprechen und damit wesentliche Unterschiede zwischen auf adulten und pluripotenten Stammzellen basierenden Organoiden bzw. ihrer Herstellung verdeutlichen (vgl. z. B. Interview mit Clevers, Kap. 2.2). Grundzüge der Herstellung von Organoiden aus pluripotenten und adulten Stammzellen lassen sich folgendermaßen skizzieren:

Dass humane ES- und iPS-Zellen (hES- bzw. hiPS-Zellen) pluripotent sind, bedeutet, dass sie alle der über 200 möglichen Zelltypen des menschlichen Körpers bilden können – eine Fähigkeit, die hoch komplex und von einem aufeinander abgestimmten Zusammenspiel verschiedener Signale der zellulären Umgebung und deren Umsetzung

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

innerhalb der Zelle abhängig ist. Solche Signale steuern u. a. die Morphogenese (Entwicklung), Gewebestruktur und Induktion von Organvorläufern während der Embryonalentwicklung und sind entscheidend für die kontinuierliche Entwicklung von Geweben aller drei Keimblätter. Für die Herstellung von Organoiden wird das Wissen über diese entwicklungsbiologischen Mechanismen genutzt und durch neue Experimente auch weiter vermehrt (siehe Frum/Spence, Kap. 3.1). Dabei werden durch Zugabe bestimmter Faktoren zur Nährlösung der pluripotenten Stammzellen die Signale, die die Zellen natürlicherweise im Körper bekommen, imitiert und dadurch verschiedene Entwicklungsschritte in der Petrischale initiiert. Durch die jeweilige Zusammensetzung der Nährlösung wird eine Vermehrung der Stammzellen oder eine gerichtete Differenzierung angeregt, d. h. eine zunehmende Spezialisierung auf die Bildung bestimmter Zelltypen. Dabei durchlaufen die Stammzellen den Differenzierungsprozess schrittweise. Die Zellen werden bei jedem Schritt näher an den gewünschten Zelltyp herangeführt und das Vermögen der Bildung anderer Zelltypen immer weiter eingeschränkt (siehe Frum/Spence, 3.1). Werden die Zellen dabei in eine dreidimensionale Matrix eingebettet, die der natürlichen extrazellulären Matrix ähnelt, ermöglicht dies den Zellen, sich räumlich zu organisieren, es entstehen Organoide. Organoide aus pluripotenten Stammzellen weisen eine größere Vielfalt an Zelltypen auf als Organoide aus adulten Stammzellen, jedoch sind Erstere in der Regel weniger ausgereift und ähneln häufig fetalem Gewebe.

Adulte Stammzellen werden aus Spendermaterial, z. B. Gewebeproben von Patientinnen und Patienten,[2] gewonnen und sind lediglich multipotent und somit auf die Bildung bestimmter Zelltypen festgelegt. Zur Entwicklung von Organoiden aus diesen Zellen wird die natürliche Zellumgebung in vivo nachgeahmt. Dies ist im Prinzip ähnlich wie bei Organoiden aus pluripotenten Stammzellen, aber da adulte Stammzellen bereits gewebespezifisch sind, müssen sie nicht erst eine gerichtete Differenzierung in bestimmte Zelltypen durchlaufen, sondern es muss nur die Umgebung im adulten Gewebe in vitro imitiert werden. Hierzu werden die adulten Stammzellen in einer dreidimensionalen Matrix und einer Nährlösung kultiviert, die ihre Aktivität unterstützt und erhält. Diese Methode ist deutlich schneller und die entstehenden Organoide enthalten einheitlichere Zelltypen als die aus pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Organoide. Ein Beispiel: Organoide der Epithelien (Deckgewebe, die die Oberflächen

2 Im vorliegenden Themenband wurde bewusst nicht einheitlich gegendert, da die Wahl den jeweiligen Autorinnen und Autoren überlassen wurde, ob und in welcher Form sie gendern möchten. Die Herausgeberinnen und Herausgeber haben dabei auf Konsistenz innerhalb jedes Kapitels sowie auf Orthografie und Grammatik geachtet.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

des Körpers auskleiden) können aus adulten oder pluripotenten Stammzellen abgeleitet werden. Die aus adulten Stammzellen abgeleiteten Organoide enthalten reines Epithel, während die aus pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Organoide Epithel, Mesenchym (Bindegewebszellen) und sogar auch Endothel (Zellen, die das Innere der Blutgefäße auskleiden) parallel enthalten. Dadurch sind die aus adulten Stammzellen abgeleiteten Organoide reduzierter und erlauben besonders differenzierte Analysen von bestimmten Zelltypen, wie eben des Epithels.

Humanen iPS-Zellen und adulten Stammzellen ist gemeinsam, dass sie besonders gut für Anwendungen und Forschung im Bereich der personalisierten Medizin geeignet sind, da sie patientenspezifisch aus Zellen zu behandelnder Patientinnen und Patienten generiert werden können.

2.1.3 Anwendungsfelder von Organoiden

Organoide ermöglichen die wissenschaftliche Erforschung menschlicher Entwicklung, Physiologie und Pathologie in einem zuvor nicht gekannten Ausmaß und Präzisionsniveau. Bisher haben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler dies an Tiermodellen und zweidimensionalen menschlichen Zellkulturmodellen erforscht. Entsprechende Ansätze haben zu unzähligen wichtigen Entdeckungen geführt, weisen jedoch spezifische Grenzen auf: In-vivo-Tiermodelle sind ethisch nicht unbedenklich, kostenintensiv und zeitaufwendig, zudem bilden sie die menschliche Physiologie nur unvollkommen nach und ihre Komplexität kann die Bestimmung von Ursache und Wirkung in Experimenten erschweren. Herkömmliche humane 2-D-Zellkulturmodelle sind hingegen oft zu einfach, da sie häufig nur Zellen eines Zelltyps enthalten. Darüber hinaus werden 2-D-Zellkulturmodelle typischerweise aus Krebsgewebe von Patientinnen und Patienten gewonnen oder durch virale Onkogene in einen krebsähnlichen Zustand gebracht, was die unbegrenzte Vermehrung dieser Modelle in vitro ermöglicht, aber auch zu genomischer Instabilität und Unterschieden dieser Modelle im Vergleich zu ihren In-vivo-Gegenstücken führen kann.

Organoide können hingegen auch aus gesunden menschlichen Zellen generiert werden, enthalten viele der in einem Organ vorkommenden Zelltypen und weisen eine stabile Genotyp-Phänotyp-Beziehung sowie Aspekte der Architektur, Physiologie und Funktion des menschlichen Organs auf. Aus diesen Gründen können viele komplexe Vorgänge gut mit Organoiden erforscht werden. Zur durch Organoide ermöglichten Grundlagenforschung gehören die Untersuchung der Embryonalentwicklung, der Organentwicklung (Organogenese) und der Aufrechterhaltung der Organfunktion. Außerdem können Organoide als Krankheitsmodelle für die Erforschung sowohl gene-

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

tischer Krankheiten als auch von Infektionskrankheiten genutzt werden. Es laufen bereits einige klinische Studien unter Verwendung von Organoiden.[3] Da Organoide sowohl aus gesundem als auch aus erkranktem Gewebe hergestellt werden können, bieten sie eine Vielzahl an Anwendungsmöglichkeiten in der Grundlagen- und translationalen Forschung. Aufgrund des mangelnden Zugangs zu gesundem und erkranktem Gewebe von Patientinnen und Patienten bleibt jedoch auch das Interesse an Organoiden aus humanen pluripotenten Stammzellen erhalten, die erneuerbar und breit verfügbar sind.

Aktuell werden Organoide, insbesondere Lungen-, Nieren-, Leber-, Pankreas- und Darmorganoide, zur Erforschung von COVID-19 genutzt, insbesondere für die Modellierung bestimmter Krankheitsabläufe und für das Screening bestehender Medikamente für andere Krankheiten auf Wirksamkeit gegen Sars-Cov-2 (Clevers, 2020; Mallapaty, 2020). Auch für die Krebsforschung sind sie von Bedeutung (siehe Kretzschmar, Kap. 3.4). Wenn Krebsgewebe als Ausgangsmaterial für Organoide dient, lassen sich beispielsweise die spezifischen Eigenschaften des jeweiligen Tumors untersuchen.

Innerhalb der personalisierten Medizin können patienteneigene bzw. autologe Organoide dazu genutzt werden, verschiedene Medikamente vorab zu testen und das für die Patientin bzw. den Patienten am besten geeignete auszuwählen. Im Fall der Mukoviszidose werden aus Patientenzellen entwickelte Organoide bereits zu diesem Zweck genutzt. Diese prognostische Anwendung von Organoiden ist bereits Teil des niederländischen Gesundheitssystems (siehe Interview mit Clevers, Kap. 2.2). Es besteht die Hoffnung, dass in Zukunft dieses Prinzip auch für Krebspatientinnen und -patienten angewendet werden könnte. Erste Studien weisen darauf hin, dass die patienteneigenen Organoide in vitro bei Zugabe bestimmter Medikamente dieselbe Reaktion zeigen wie der Tumor in der Patientin bzw. im Patienten (siehe Kretzschmar, Kap. 3.4).

Auf dem Feld der regenerativen Medizin besteht die Hoffnung, dass humane Organoide in Zukunft auch transplantierbares Gewebe liefern und so dem Mangel an transplantierbaren Organen begegnen könnten. Aus eigenen Stammzellen hergestellte, also autologe, Organoide in Patientinnen und Patienten transplantieren zu können, wäre ein weiterer und großer Schritt hin zur personalisierten Medizin. Dabei könnten zudem eventuell vorhandene Mutationen vorab in vitro mit Methoden der

3 Auf Clinicaltrials.gov waren am 30.06.2020 insgesamt 57 Studien mit dem Schlagwort „Organoid“ gelistet, darunter befanden sich aber auch zahlreiche geplante Studien, die noch nicht mit der Rekrutierung von Teilnehmenden begonnen hatten. 31 Studien waren als rekrutierend angegeben und 6 als abgeschlossen, beendet oder zurückgezogen. Siehe unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=organoid&cntry=&state=&city=&dist= [30.06.2020].

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Genomeditierung korrigiert werden (siehe Teriyapirom/Batista-Rocha/Koo, Kap. 3.3). Eine Alternative wären allogene, also von anderen, gesunden Menschen abstammende, Organoidtransplantate, die vorher auf Immunkompatibilität getestet wurden. Im Vergleich von Organoiden aus adulten Stammzellen mit pluripotenten Stammzellen ist für die regenerative Medizin wichtig, dass Organoide aus adulten Stammzellen genetisch sehr stabil sind. Zudem entsteht hier nur ein Zelltyp (beispielsweise wie oben erwähnt nur epitheliale Zellen) und durch die eingeschränkte zelluläre Plastizität ist eine Entartung unwahrscheinlich. Organoide aus adulten Stammzellen einer Patientin oder eines Patienten sind untereinander sehr homogen, während Organoide aus pluripotenten Stammzellen einer Patientin oder eines Patienten heterogener sein können, wobei auch hier die Standardisierung schnell voranschreitet.

Organoide können auch für toxikologische Tests zur Bewertung der Toxizität und für Medikamentenscreenings in der Medikamentenentwicklung genutzt werden. Für diese Tests werden bisher meist Tiermodelle verwendet. Die Aussagekraft von Organoidtests im Vergleich zu Tierversuchen für die Wirkung von Stoffen wird derzeit erforscht. Das Potenzial von Organoiden, in Zukunft Tierversuche zu ergänzen, wird von manchen Forschenden aber als hoch eingeschätzt (siehe Interview mit Clevers, Kap. 2.2).

2.1.4 Herausforderungen und Weiterentwicklung des Forschungsfeldes

Gegenwärtige Herausforderungen der Organoidforschung bestehen in dem begrenzten Wissen über die biologischen Prozesse der Zelldifferenzierung und Organentstehung, beispielsweise der Zell-Zell-Interaktion und der Rolle von bestimmten Umgebungsfaktoren, die auch die Reproduzierbarkeit der Forschungsergebnisse beeinflussen.[4] Eine wichtige technische Hürde ist hierbei der Einsatz der dreidimensionalen extrazellulären Matrix. Diese ist derzeit noch nicht vollständig chemisch definiert und kann noch nicht synthetisch hergestellt werden. Im Feld der pluripotenten Stammzellen ist der Prozess der Herstellung von Organoiden immer noch relativ zeit- und materialaufwendig, was die schnelle Herstellung großer Mengen an Organoiden z. B. für großangelegte Studien oder auch den medizinischen Einsatz schwierig macht. Es wird hier über automatisierte Prozesse nachgedacht (Czerniecki et al., 2018).

4 Unter Reproduzierbarkeit versteht man, dass bei gleichen experimentellen Bedingungen und Ausgangszellen zuverlässig einander sehr ähnliche Organoide entstehen, die sich in Merkmalen wie Größe, Form, Zellzusammensetzung und Struktur kaum unterscheiden (Huch et al., 2017). Da die Faktoren, die die Organoidentwicklung steuern, noch nicht vollständig bekannt und steuerbar sind, ist die Reproduzierbarkeit derzeit eingeschränkt.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Ein weiteres Entwicklungsfeld ist die Erweiterung des zellulären Spektrums. Denn noch können nicht alle Organe in Form von Organoiden nachgebildet werden und die bereits entwickelten Organoide bilden nicht immer alle Zelltypen des Organs. Beispielsweise ist ein Darm umgeben von Blutgefäßen und Nerven, die aber im Organoid nicht enthalten sind. Dies schränkt die Übertragbarkeit von Forschungsergebnissen auf ein im Körper befindliches Organ erheblich ein. Großes Potenzial könnte die nächste Generation von Organoiden bieten, die komplexer und reifer sein und die Organe besser nachahmen können sollen, z. B. durch enthaltene Blutgefäße, Immunzellen oder Nervengewebe. Zur Erreichung von Komplexität für die Untersuchung von Wechselwirkungen zwischen Organen ist die Multi-Organ-on-a-Chip-Technologie von Bedeutung, bei der unterschiedliche Organoide auf einem Chip miteinander verknüpft werden können (z. B. Leber-, Nieren- und Lungenorganoide). Zudem können Organoide, beispielsweise Organoide verschiedener Hirnareale, zu sogenannten „Assembloiden" zusammengesetzt werden. Auf diese Weise kann auch das Zusammenspiel verschiedener Zelltypen und Regionen bei Multiorganerkrankungen untersucht werden. Organoide dahingehend weiter zu entwickeln, dass sie bestimmten Organen möglichst ähnlich sind, ist mit Blick auf die genannten Zwecke ein wichtiges Forschungsziel. Wissenschaftsphilosophische Untersuchungen der Rolle von Modellen in der Organoidforschung zeigen jedoch, dass zwar Ähnlichkeiten zwischen Organoiden und Organen für die Absicherung von modellbasierten Schlussfolgerungen zentral sind, aber bestimmte Modellfunktionen gerade auch Unterschiede zwischen Organoiden und Organen voraussetzen, schließlich sind Modelle keine Kopien (siehe Fagan, Kap. 4). Dementsprechend erscheint das Ziel größtmöglicher Ähnlichkeit von Organoiden und Organen zwar wesentlichen, aber nicht allen Forschungszwecken angemessen (ebd.).

Eine wichtige technologische Weiterentwicklung der Organoidforschung vor allem zur Erforschung von Krankheiten stellt auch die gentechnische Veränderung von Organoiden oder vorangehenden Stammzellen durch unterschiedliche Methoden der Genomeditierung (z. B. CRISPR/Cas) dar (siehe Teriyapirom/Batista-Rocha/Koo, Kap. 3.3). Vielversprechend ist zudem der Einsatz von Verfahren der Live-Bildgebung und neuer Biomaterialien in der Organoidforschung.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

2.1.5 Ethische Fragestellungen im Zusammenhang mit der Organoidforschung[5]

Durch die Organoidforschung und ihre Anwendungen werden zahlreiche ethische Fragen aufgeworfen, die zu einem großen Teil bereits in sie einbettenden Bereichen wie Forschung und Medizin im Allgemeinen oder der Stammzellforschung im Besonderen gestellt werden und sich z. B. auf Mensch-Tier-Chimären, die Forschung mit hES-Zellen, Genomeditierung, Tierversuche, Biobanken und Datenschutz oder Verteilungsgerechtigkeit beziehen (für einen Überblick zu bestehenden ethischen und damit verbundenen gesellschaftlichen, und rechtlichen Fragen siehe Tabelle 1 unter 2.1.7). Dabei werden viele dieser Fragen zwar erneut aufgegriffen, durch die voranschreitende Technologie einhergehend mit neuen Erkenntnissen, zunehmender Komplexität oder neuen Anwendungsmöglichkeiten, aber weiter verschärft.

Für die Organoidforschung spezifische und neue ethische Fragestellungen ergeben sich insbesondere für Hirnorganoide und Embryoide. Hirnorganoide werden aus humanen pluripotenten Stammzellen gewonnen und können unterschiedliche Regionen des menschlichen Gehirns in einem embryonalen oder frühen fetalen Stadium nachbilden (siehe hierzu Tanaka/Park, Kap. 3.5). In diesem Zusammenhang bestehen zwei ethische Fragenstränge, die die normative Bedeutung einerseits des menschlichen Gehirns auch bereits in frühen Embryonalstadien und andererseits der Bewusstseinsfähigkeit in deutlich späteren Entwicklungsstadien sowohl beim (geborenen) Menschen als auch bei vielen Tieren betreffen. Letzteres bezieht sich auf mögliche zukünftige, weiter gereifte und komplexere Hirnorganoide, Ersteres könnte sich bereits auf derzeitige Hirnorganoide beziehen. Im Zusammenhang mit dem Schwangerschaftsabbruch und dem ethischen und rechtlichen Status menschlicher Embryonen wird in Deutschland beispielsweise die Entwicklung der Gehirnfunktion (ab ca. dem 70. Tag nach der Befruchtung) als normatives Kriterium für einen vollen Lebensschutz diskutiert (Sass, 1989: 160 ff.). Auch international wird z. B. die sogenannte 14-Tage-Regel, die in vielen „Embryonenforschung“ zulassenden Ländern (wie z. B. USA, Kanada, Großbritannien) eine In-vitro-Entwicklung von menschlichen Embryonen über den 14. Tag hinaus verbietet, häufig damit begründet, dass das Auftreten des Primitivstreifens das erste Anzeichen eines sich ausbildenden Gehirns darstelle (Hostiuc et al., 2019: 119). Vor dem Hintergrund, dass die embryonale Hirnentwicklung damit in einigen Ländern bereits in frühen und frühesten Entwicklungsstadien als ethisches und rechtliches Schutzkriterium für den moralischen und rechtlichen Status menschlicher Em-

5 In Abschnitt 2.1.5 wird die ethische Analyse von Hannah Schickl skizziert, die nicht notwendigerweise die Auffassung sämtlicher Autorinnen widerspiegelt.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

bryonen angesehen wird, müsste die menschliche Hirnentwicklung konsistenterweise auch für Hirnorganoide herangezogen werden, was ein Forschungsverbot nach sich ziehen würde (ähnlich Taupitz, Kap. 7). Eine andere Möglichkeit wäre, die Hirnentwicklung als Schutzkriterium – zumindest für einen starken Status – aufzugeben zugunsten aktualer Fähigkeiten wie z. B. die Empfindungsfähigkeit, Bewusstseinsfähigkeit etc. Die Bewusstseinsfähigkeit ist zusammen mit der Empfindungsfähigkeit als moralisches Kriterium weithin anerkannt sowohl bezogen auf Menschen als auch innerhalb der Tierethikdebatte (vgl. z. B. Singer, 2013: 137 ff.). Entsprechend wird die Möglichkeit, dass (zukünftige) Hirnorganoide evtl. eine Art Bewusstsein ähnlich dem anderer Lebewesen entwickeln könnten, von manchen als bedenklich eingestuft. Es wurde in diesem Zusammenhang sogar angeregt, über eine rechtliche Vormundschaft für Hirnorganoide mit (menschlichen) mentalen Eigenschaften nachzudenken (Farahany et al., 2018). Problematisch ist dabei zum einen, dass unterschiedliche Eigenschaften und Fähigkeiten unter den Begriff der Bewusstseinsfähigkeit gezählt werden und diese zum anderen nicht absolut, sondern in Graden vorliegen. Aber selbst, wenn bestimmte Eigenschaften und Grade in ihrer jeweiligen normativen Relevanz identifiziert würden, bestünde immer noch ein methodisches Problem der Messbarkeit dieser Eigenschaften bei Hirnorganoiden. Von den meisten Autorinnen und Autoren (wie auch den Mitgliedern der IAG *Gentechnologiebericht*; siehe Kernaussagen und Handlungsempfehlungen) wird daher in Bezug auf eine mögliche Bewusstseinsfähigkeit zukünftiger Hirnorganoide momentan kein akuter Handlungsbedarf gesehen (siehe auch Taupitz, Kap. 7), sondern ein weitergehender wissenschaftlicher Forschungsbedarf begleitet von einem breiten gesellschaftlichen Diskurs zu diesem Thema gefordert (siehe auch Schicktanz, Kap. 6).

Embryoide werden ebenfalls aus humanen pluripotenten Stammzellen gewonnen und bilden Stadien der frühen Embryonalentwicklung ab, die sonst nur nach der Befruchtung (oder nach Einsatz alternativer Techniken wie beispielsweise dem somatischen Zellkerntransfer oder der Parthenogenese) in menschlichen Embryonen in vitro (Blastulation) oder in menschlichen Embryonen in vivo nach Implantation in einen Uterus (Gastrulation und Neurulation) in Erscheinung treten (Nicolas/Etoc/Brivanlou, Kap. 5). Der moralische Status menschlicher Embryonen in vitro und in vivo war und ist Bestandteil vieler ethischer Kontroversen, gleichzeitig räumen viele rechtliche Regelungen vor allem menschlichen Embryonen in vitro einen gewissen (z. B. 14-Tage-Regel) bis hohen (z. B. deutsches Embryonenschutzgesetz) Schutz ein. Da die Regelungen bzw. Verbote jeweils mit dem Begriff „menschlicher Embryo“ operieren – nach der Struktur: was ein menschlicher Embryo ist, wird so und so geschützt bzw. damit darf das und jenes nicht gemacht werden –, wird die internationale wissenschaftliche

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Debatte derzeit von der Frage dominiert, ob Embryoide Embryonen sind und die Regelungen insofern ebenso auf sie zutreffen oder nicht. Fast alle Autorinnen und Autoren verneinen die Frage und sind damit der Ansicht, dass bestehende Regelungen zum Embryonenschutz nicht auf sie zutreffen. Als Hauptargument wird dabei die mangelnde Entwicklungsfähigkeit von Embryoiden (bis zur Geburt) herangezogen. Vor dem Hintergrund immer weiter entwickelter Embryoide (vor allem im Mausmodell) ist diese Annahme allerdings ins Wanken geraten. Inzwischen unterscheiden einige Autorinnen und Autoren zwischen Embryoiden, die sich (theoretisch) zum Menschen entwickeln können, und Embryoiden, die das (aufgrund von fehlendem extra-embryonalen Gewebe) nicht können. Auf Grundlage der Richtlinien der internationalen Gesellschaft für Stammzellforschung (ISSCR) von 2016 wurden daher beispielweise spezifische neue Regelungen für Embryoide gefordert, die sich an bestehenden Regelungen zu menschlichen Embryonen orientieren sollen (vor allem an der 14-Tage-Regel, aber auch an anderen Verboten), sofern Embryoide über ein Entwicklungspotenzial zum Menschen verfügen (vgl. ISSCR, 2016; Hyun et al., 2020). Die normative Relevanz eines biologischen Entwicklungspotenzials ist allerdings ihrerseits ethisch hoch umstritten (Schickl et al., 2014). Stattdessen wird z. B. auf Basis der Empfindungsfähigkeit als normatives Kriterium gefordert, bestehende Regelungen zu menschlichen Embryonen grundsätzlich zu überdenken und die Forschung sowohl an Embryonen als auch an Embryoiden mit Entwicklungspotenzial über 14 Tage hinaus zuzulassen (siehe Nicolas/Etoc/Brivanlou, Kap. 5).

Insgesamt fällt auf, dass die wissenschaftliche ethische (und auch rechtliche) Debatte um Organoide in Deutschland noch in ihren zaghaften Anfängen steht, während international zumindest die angesprochenen Fragen zu bestimmten Organoiden diskutiert werden. Das mag auch daran liegen, dass die Forschung im naturwissenschaftlichen und medizinischen Bereich bisher vergleichsweise wenig nationale Förderung erfährt (siehe Osterheider/Koshelev/Reinschke/Marx-Stölting, Kap. 9) und in Deutschland aktuell auch noch kaum ELSA–Projekte durchgeführt werden.

2.1.6 Organoidforschung: gesellschaftlicher Kontext und sozialwissenschaftliche Perspektiven

Um dem komplexen Thema gerecht zu werden, sollte die Organoidforschung nicht isoliert, sondern eingebettet in ihren, gesellschaftlichen, ökonomischen und (forschungs-)politischen Kontext betrachtet werden. Dies wird allerdings dadurch erschwert, dass die Organoidforschung bislang nicht im Fokus sozial- und politikwissenschaftlicher Studien stand, was sich auch in der Zusammensetzung der Beiträge zu

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

diesem Themenband widerspiegelt; außerhalb der Medizin und Naturwissenschaften werden im internationalen Diskurs bisher in erster Linie ethische und rechtliche Aspekte thematisiert.[6] Jedoch lassen sich in Rückgriff auf die bereits bestehende vielfältige und breitgefächerte sozial-, politik- und kulturwissenschaftliche Literatur zur Stammzellforschung einige Probleme und Fragen skizzieren, die auch für die Forschung an Organoiden einschlägig sein dürften, da beide durch die Gewinnung von Organoiden aus Stammzellen materiell, institutionell, technologisch und sozioökonomisch miteinander verbunden sind.

Eine umfassende Darstellung ist an dieser Stelle nicht zu leisten, daher sollen exemplarisch einzelne für die Organoidforschung besonders wesentliche Themen und Ansätze genannt werden. Dazu gehören Analysen des bioökonomischen Kontextes, die es ermöglichen, Marktstrukturen, Interessen und Prozesse der ökonomischen (und ethischen) Inwertsetzung von Körperstoffen und ihre Rolle in der Entwicklung lebenswissenschaftlicher und biomedizinischer Forschung und Anwendung zu verstehen (Beltrame/Hauskeller, 2019; Sunder Rajan, 2012). Auch neue Bioobjekte (Vermeulen et al., 2012) wie z. B. die bereits erwähnten, in der Forschung verwendeten menschlichen Hirnorganoide in Mäusen oder anvisierte transplantierbare Organoide können durch einschlägige, empirisch fundierte, sozialwissenschaftliche Untersuchungen in ihrer gesellschaftlichen Bedingtheit und Bedeutung und in Hinblick auf die mit ihnen verbundenen Zukunftsvisionen erhellt werden. Einschlägige Studien sind von großem gesellschaftlichen Interesse, da sie zur intellektuellen und gesellschaftspolitischen Einordnung, angemessenen Regulierung sowie demokratischen Willensbildung über Formen und Grenzen der wissenschaftlichen, ökonomischen und medizinischen Nutzung entsprechender Bioobjekte beitragen können.

Insofern als ein wesentliches Ziel der Organoidforschung darin besteht, zur regenerativen Medizin[7] beizutragen, sind sozial- und politikwissenschaftliche Studien der Bedingungen, Dynamiken und Entwicklungen regenerativer Medizin (z. B. Webster, 2013; Gottweis et al., 2009; Haddad et al., 2013) aufschlussreich für ein Verständnis der po-

6 Unsere Recherchen haben zwar viele naturwissenschaftliche und mediale sowie einige ethische Publikationen zutage gefördert, aber kaum sozialwissenschaftliche Beiträge (Stand Frühjahr 2020).

7 Regenerative Medizin unterscheidet sich insofern von herkömmlichen Ansätzen der Medizin, als sie darauf abzielt, durch die Verwendung neuer Biotechnologien die Funktionsfähigkeit von Zellen, Gewebe und Organen wiederherzustellen, zu erhalten bzw. zu verbessern durch die Stimulierung bzw. Erhöhung der körpereigenen Fähigkeit zur Selbstreparatur, wobei im Gegensatz zu herkömmlichen medikamentösen und biopharmazeutischen Ansätzen insbesondere die Veränderung der Zellstruktur und die Nutzung des regenerativen Potenzials von Stammzellen eine zentrale Rolle spielen (Webster, 2013: 3).

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

litischen, regulatorischen, epistemischen, institutionellen und gesellschaftlichen Herausforderungen der Organoidforschung und klinischen Translation organoidbasierter medizinischer Anwendungen in ihrem Zusammenhang. Auf Basis dessen lässt sich fragen, welche Formen und Kriterien für die Sicherheit und Wirksamkeit der klinischen Translation der Organoidforschung angemessen und welche Hürden absehbar sind. Im Zusammenhang damit sind einerseits die regulatorischen Herausforderungen des anvisierten Überganges organoid-basierter biomedizinischer Innovation in die Klinik vor dem Hintergrund vielfältiger Formen epistemischer Unsicherheit von Interesse, die bereits die klinische Translation der Stammzellforschung erschweren (Hauskeller 2018), andererseits sind die von Haddad (2019) in Bezug auf Stammzellen thematisierten Formen, Probleme und Herausforderungen post-pharmazeutischer Modelle der Gesundheitsforschung und -versorgung auch für Organoide relevant.

Fortschritte auf dem Gebiet der regenerativen Medizin und große gesellschaftliche Hoffnungen haben Stimmen laut werden lassen, die eine moralische Verpflichtung postulieren, translationale Forschung zu beschleunigen (Feidt et al., 2019). Demgegenüber warnen Kritikerinnen und Kritiker vor möglichen Risiken für die Patientensicherheit und Forschungsqualität durch die Beschleunigung des Übergangs von der Laborforschung in die klinische Praxis bzw. einer zu starken Ausrichtung Ersterer auf Letztere (vgl. Maienschein et al., 2008). Diese insbesondere im Kontext der Stammzellforschung geführten Kontroversen sind für die Forschung an Organoiden lehrreich, wobei sich aufgrund der größeren Komplexität von Organoiden Fragen nach Kriterien hinreichender wissenschaftlicher Evidenz für ausreichende Effizienz und Patientensicherheit sowie der Validität von Forschungsergebnissen noch einmal verschärfen. Die Anwendbarkeit etablierter Verfahren randomisierter Kontrollstudien wurde beispielsweise bei anvisierten Transplantationen von Stammzellen diskutiert aufgrund der teilweise schwierigen Standardisierbarkeit. Auch bei organoidbasierten medizinischen Anwendungen sollten angemessene Kriterien der Wirksamkeit und Sicherheit untersucht werden und hier die inhärenten Unterschiede der beiden Organoidtechnologien insbesondere in der Heterogenität verglichen werden.[8]

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass der Zugang zu den Lebenswissenschaften, insbesondere die Konzeption des Verhältnisses von Wissenschaft und Gesellschaft in

8 Organoide aus adulten Stammzellen unterscheiden sich vor allem zwischen den Patientinnen und Patienten; Organoide eines einzelnen Patienten bzw. einer einzelnen Patientin hingegen sind homogen. Heterogen auf beiden genannten Ebenen sind Organoide aus pluripotenten Stammzellen. Letztere werden aber oft aus hochstandardisierten und gut charakterisierten hiPS- oder hES-Zell-Linien abgeleitet: so wird die Heterogenität zwischen den Patientinnen und Patienten aufgefangen. Dies wäre vor allem für eine allogene Transplantation interessant.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

den genannten Untersuchungen von herkömmlichen, im Selbstverständnis vieler Naturwissenschaftler/-innen, der Öffentlichkeit und auch ethischen Analysen vorherrschenden Auffassungen unterschieden ist, die häufig nach wie vor Wissenschaft und Gesellschaft als getrennte Bereiche konzipieren. Viele sozialwissenschaftliche Studien hingegen, insbesondere aus den Science and Technology Studies, erforschen die gesellschaftlichen, ökonomischen, politischen, kulturellen und ideologischen Bedingungen und Prozesse, die lebenswissenschaftliche Forschung und Anwendung ermöglichen und formen und wiederum von Wissenschaft und Technologie geprägt und verändert werden. Das wechselseitig bedingte Entstehen und Entwickeln wissenschaftlicher und gesellschaftlicher Phänomene und Praktiken ist auf den Begriff „co-production" (Jasanoff, 2004) gebracht worden. Dieses Konzept wurde am Beispiel der Stammzellforschung vor Kurzem weiter entwickelt zu dem multidisziplinären Matrix-Zugang, der der Verwobenheit epistemischer, forschungspragmatischer, gesellschaftlicher, ethischer und politischer Dimensionen wissenschaftlich-technischer Entwicklungen Rechnung trägt und erhellt, inwiefern auch die Geistes- und Sozialwissenschaften in ihrer Auseinandersetzung mit den Lebenswissenschaften deren Gestalt und Entwicklung mit beeinflussen (Hauskeller et al., 2019). Entsprechende Analysen der Organoidforschung sind ein Desiderat.

Kommunikationswissenschaftliche Studien, wie z. B. Befragungen, experimentelle Studien oder auch Diskursanalysen, die die Wahrnehmung von Organoiden oder auch die Einstellungen zur Organoidforschung in der breiteren Bevölkerung in den Blick nehmen, gibt es bisher nicht. Bereits durchgeführte Untersuchungen (allgemein zur Humangenomforschung: Gerhards/Schäfer, 2006; zur Biomedizin: Peters et al., 2008; zur Stammzellforschung: Nisbet, 2005; Ho et al., 2008; Liu/Priest, 2009; Peddie et al., 2009; Bates et al., 2010; Critchley, 2013; Shih et al., 2013) zur Wahrnehmung der Stammzellforschung und der Kommunikation darüber deuten jedoch darauf hin, dass interessante Befunde möglich sind; gerade vor dem Hintergrund des anhaltend kontrovers diskutierten Einsatzes von hES-Zellen sowohl in der Öffentlichkeit als auch unter Forschenden. So ist die Wahrnehmung von Organoiden seitens der Öffentlichkeit, aber auch die Analyse der Medienberichterstattung zu diesem Themenfeld ein interessanter Aspekt, der sich zu erforschen lohnt. Erste Hinweise darauf gibt eine Analyse der Medienberichterstattung hinsichtlich der Thematisierung von Organoiden (*Süddeutsche Zeitung [SZ], Frankfurter Allgemeine Zeitung [FAZ], Der Spiegel, Die Zeit;* Untersuchungszeitraum: 01.12.2013 bis zum 01.12.2019) (siehe Osterheider/Koshelev/Reinschke/Marx-Stölting, Kap. 9). Vor allem die Forschung auf dem Gebiet der Hirnorganoide und der Embryoide sowie das ontologische Verständnis, die ethische

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Beurteilung und der rechtliche Status standen im Mittelpunkt der Medienberichterstattung.

2.1.7 Überblick über ethische, rechtliche und gesellschaftliche Fragestellungen im Zusammenhang mit Organoiden in Forschung und Anwendung[9]

Eine exemplarische, stichwortartige Zusammenschau der ethischen, gesellschaftlichen sowie rechtlichen Fragen zu Herstellung und Verwendung von Organoiden in Forschung und medizinischer Anwendung bietet Tabelle 1.

Tabelle 1: Ethische, rechtliche und gesellschaftliche Fragen zur Organoidforschung

Thema	Offene Fragen und Probleme
Hirnorganoide	• Sollte Hirnorganoiden derselbe ethische und rechtliche Status wie menschlichen Embryonen zugeschrieben werden? • theoretisches Verständnis von Bewusstsein und Personalität • methodisches Problem der Messbarkeit mentaler und kognitiver Prozesse • Bedarf es spezifischer Ethikkommissionen für die Herstellung von Hirnorganoiden und ihre Transplantation in Versuchstiere? • Sollten Zellspenderinnen und -spender ihre Zustimmung geben zur Herstellung von Hirnorganoiden aus ihren Zellen? ► Schnittstellen: Hirntoddebatte, Tierethik, Embryonenethik, Philosophie des Geistes und Neurowissenschaften
Mensch-Tier-Chimären	• moralische Bewertung von Speziesgrenzen • ontologisches Verständnis, moralischer und rechtlicher Status der entstandenen Entitäten (insbesondere in Bezug auf Tiere, in die menschliche Hirnorganoide transplantiert werden) • Fragen des Tierschutzes ► Schnittstellen: Diskussion um Xenotransplantation und Tierversuche

9 Einen Überblick über ethische, rechtliche und gesellschaftliche Fragen zur Organoidforschung bieten insbesondere: Aach et al., 2017; Boers et al., 2016; Bredenoord et al., 2017; Lavazza/Massimini, 2015; Munsie et al., 2015; Shepherd, 2018.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Forschung mit Embryonen, hES-Zellen, fetalen Zellen und Embryoiden	• Dürfen Zellen und Gewebe von (toten, u. U. abgetriebenen) Feten für die Forschung verwendet werden? • moralischer Status von menschlichen Embryonen, hES-Zellen und Embryoiden • ontologischer Status von Embryoiden: Sind sie menschliche Embryonen? • Abgrenzung von Totipotenz vs. Pluripotenz bzw. vorliegende vs. nicht vorliegende Entwicklungsfähigkeit und deren normatives Gewicht. Sind bestehende rechtliche Regelungen zu menschlichen Embryonen auf Embryoide anzuwenden? • Bedarf es spezifischer Ethikkommissionen für die Herstellung von Embryoiden? • Müssen Zellspenderinnen und -spender ihre Zustimmung geben zur Herstellung von Embryoiden aus ihren Zellen? ► Schnittstellen: Stammzellforschung, Embryonenforschung, Abtreibungsdebatte und Embryonenethik
Tierversuche	• Auswirkungen der Organoidforschung: Beitrag zum Ziel der 3R („replacement, refinement, reduction") oder mehr Tierversuche als Folge? • Umsetzung der 3R europarechtlich verbindlich gefordert durch die EU-Richtlinie „[…] zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere" • Tierschutz als Staatsziel in deutscher Verfassung verankert ► Schnittstelle: Tierethik
Konvergenz biomedizinischer Technologien am Beispiel Genomeditierung	• Konvergenz von z. B. Stammzellforschung, anderen Gentechnologien, Transplantationsmedizin, Präzisionsmedizin mit Organoidforschung • Die Konvergenz ist verbunden mit einem Geflecht aus Regulierungen, ethischen Debatten und schwer einschätzbaren Risiken ► Schnittstelle: Genomeditierung und damit verbundene ethische Fragen der Anwendung am Menschen und an Tieren
Besitz- und Nutzungsrechte an Zellen und Forschungsdaten	• Biobanken und geeignete Formen der Einwilligung (z. B. Broad oder Dynamic Consent) in die Lagerung bzw. Speicherung und Nutzung von Biomaterialien und Daten • Datensicherheit • Erzeugung von Biowert im Kontext der Bioökonomie; Gewinnbeteiligung von Probandinnen und Probanden oder Patientengruppen? • Kommodifizierung des menschlichen Körpers: Verändertes Verständnis und Verhältnis zum eigenen Körper und dem anderer? „Ersatzteillager Mensch"? • Patentierung von Organoiden, Geweben und Methoden ► Schnittstellen: Stammzellforschung, Tissue Engineering, Transplantationsmedizin, Hirntod und Organtransplantation, Biopatente
Gerechtigkeits- und Verteilungsfragen	• Allokation von Forschungsgeldern: Was wird erforscht und was nicht? Wessen Bedürfnisse und Interessen werden dabei berücksichtigt? • Finanzierung von und Zugang zu kostenintensiven Therapien • bioökonomischer Kontext, Biotech-Industrie: Wer macht Gewinn unter welchen Bedingungen, mit welchen Konsequenzen? Wie wirkt sich dies auf die Forschung und Entwicklung von Therapien aus? ► Schnittstellen: Forschungsstandort Deutschland, Infrastrukturen, Braindrain

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Translation in die Klinik	• Anwendbarkeit von (umstrittenen Standards) für Effizienz und Sicherheit in klinischen Prüfungen – geeignete Kriterien? • Grenzen der Vergleichbarkeit von Organoiden mit Organen im Körper/Vermeidbarkeit von Abstoßungsreaktionen • Rolle der Biotechindustrie: Was wird (nicht) erforscht, beispielsweise durch Ausrichtung auf die Herstellung von Blockbustern? • Voraussetzungen und Rahmenbedingungen für Forschung in Unternehmen und akademische klinische Versuche (Probleme für Ansätze regenerativer Medizin durch Ausrichtung der Medikamentenentwicklung und Regulierung klinischer Versuche auf standardisiert anwendbare Medikamente) ► Schnittstellen: klinische Forschung, regenerative Medizin
Validitätsfragen	• Szenarien klinischer Anwendung und deren Verhältnis zum gegenwärtigen Wissensstand, Methoden und Problembewusstsein • Übertragbarkeit von Erkenntnissen der Organoidforschung auf den lebenden (gesunden oder erkrankten) Organismus • Verlässlichkeit von organoidbasierten Toxizitätsstudien (evtl. im Vergleich mit In-vivo-Tierversuchen)
Sprache	• Begriffe und Bezeichnungen (z. B. „Organoid", „Embryoid"; „Selbstorganisation", „Totipotenz" etc.) werden uneinheitlich verwendet (unterschiedliche Definitionen eines Begriffs und unterschiedliche Bezeichnungen einer Entität) und sind zum Teil normativ aufgeladen • Metaphernanalyse, Diskurskontexte (die Bezeichnungen „Organoide" oder „Embryoide" suggerieren eine große Ähnlichkeit bei gleichzeitiger Betonung der Nicht-Gleichheit)
Wissenschaftskommunikation	• Wie werden Organoide und die Organoidforschung in der Öffentlichkeit wahrgenommen? • Medialisierung der Wissenschaft • (verständliche) Darstellung von Inhalten und Risiken • zielgruppengerechte Kommunikation • Vertrauen in Kommunikatoren (Forschende, Wissenschaftseinrichtungen, Verbände/Vereine, Unternehmen) und ihre verwendeten Kommunikationskanäle und Inhalte
Umgang mit Hype	• Umgang mit „Hype-and-Hope"-Technologien • Umgang mit großen Hoffnungen von Patientinnen und Patienten • seriöse Kommunikation von Potenzialen und Risiken • medizinische Risiken möglicher verfrühter Anwendungen • Verantwortung der Forschenden und von Anbietern von Therapien und Produkten • Könnte es zu einer Art „Organoidtourismus" kommen, wenn es bestimmte Therapieangebote in anderen Ländern, aber in Deutschland nicht gibt? ► Schnittstelle: Wissenschaftskommunikation
Kultureller und sozioökonomischer Kontext	• möglicherweise unterschiedliche ethische Bewertung und Wahrnehmung von Organoiden und Chimären in verschiedenen Kulturen • sozioökonomische Bedingungen und globale Regulierung • mögliche gesellschaftliche/ökonomische Probleme in nicht-westlichen Gesellschaften, Verständnis von Organoiden

2.1.8 Zum Inhalt dieses Themenbands

Das diese Einleitung abschließende, von Sina Bartfeld geführte Interview mit Hans Clevers bietet einen anschaulichen Einstieg in die Thematik. Aus Sicht eines der

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

führenden Forscher im Bereich der Organoidtechnologie werden darin sowohl die Anfänge der Organoidforschung als auch gegenwärtige und künftige Entwicklungen dargestellt. Darüber hinaus betont Hans Clevers die Notwendigkeit, ethische und rechtliche Expertise in die gesellschaftliche Deliberation über Möglichkeiten und Grenzen der Forschung an und Nutzung von Organoiden einzubinden und gibt einen Einblick in sein ganz persönliches moralisches Empfinden angesichts von Organoiden, die das menschliche Gehirn, den menschlichen Embryo oder den weiblichen Uterus nachbilden.

Im Anschluss an das Interview bietet der erste Teil des Themenbands einen Überblick über den naturwissenschaftlichen Forschungsstand. Basierend auf den englischen Originalbeiträgen aus einem parallel von der IAG *Gentechnologiebericht* veröffentlichten Special Issue (SI) im *Journal of Molecular Medicine*[10] werden aktuelle wissenschaftliche Entwicklungen unterschiedlicher Bereiche der Organoidforschung kurz und allgemeinverständlich zusammengefasst (von Lilian Marx-Stölting und Anja Pichl). Damit erhalten alle, die nicht in diesem Spezialgebiet der Stammzellforschung tätig sind, einen deutschsprachigen Einblick in das vielfältige Forschungsgeschehen der Gegenwart. Die Reviews behandeln die Bedeutung von Organoiden in der Entwicklungsbiologie (Frum/Spence, Kap. 3.1), die Selbstorganisation von Organoiden aus Entodermzellen (Lewis/Keshara/Kim/Grapin-Botton, Kap. 3.2), das Genetic Engineering von Organoiden (Teriyapirom/Batista-Rocha/Koo, Kap. 3.3), Organoide in der Krebsforschung (Kretzschmar, Kap. 3.4), Hirnorganoide (Tanaka/Park, Kap. 3.5), Nierenorganoide (Gupta/Dilmen/Morizane, Kap. 3.6), Organoide des weiblichen Reproduktionstrakts (Chumduri/Turco, Kap. 3.7) und Organoide als Modell der angeborenen Immunität des Epithels im Magen-Darm-Trakt (Kayisoglu/Schlegel/Bartfeld, Kap. 3.8).

Der zweite Teil des Buches beschäftigt sich mit epistemischen, ethischen, rechtlichen, und gesellschaftlichen Fragen und Implikationen der Forschung an und potenziellen Anwendungen von Organoiden. Zu Beginn werden konzeptuelle sowie methodologische Fragen der Organoidforschung aus der Perspektive der Wissenschaftsphilosophie diskutiert. Da naturwissenschaftliche und medizinische Forschung häufig durch einen pragmatischen Umgang mit Gegenstandskonzepten gekennzeichnet ist und der öffentliche sowie ethische, rechtliche und sozialwissenschaftliche Diskurs sich auf diese Konzepte bezieht, ist eine philosophische Klärung der konzeptuellen Grundlagen der wissenschaftlichen Forschung von Bedeutung. Insofern verbindet der Beitrag der

10 Das Special Issue „3D Organoids“ wurde von der IAG unter Leitung von Sina Bartfeld zusammen mit Bon-Kyong Koo (Wien) und Cantas Alev (Kyoto) herausgegeben und ebenso wie dieser Band 2020 im Open Access veröffentlicht.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Wissenschaftsphilosophin Melinda Bonnie Fagan den naturwissenschaftlichen Teil des Bandes mit dem ethisch/rechts- und sozialwissenschaftlichen Teil. Sie untersucht auf Basis philosophischer Erkenntnisse über wissenschaftliche Modelle und Modellierung die Funktion von Organoiden in der naturwissenschaftlichen Forschung (Kap. 4). Paola Nicolas, Fred Etoc und Ali H. Brivanlou bieten einen Überblick zur derzeitigen Forschung an Embryoiden und entwickeln Kriterien für einen zukünftigen konsistenten ethischen und rechtlichen Umgang mit synthetischen und natürlichen Embryonen (Kap. 5). Im Anschluss gibt Silke Schicktanz – den naturwissenschaftlichen Beitrag von Yoshiaki Tanaka und In-Hyun Park mit einer ethischen Diskussion komplementierend (Kap. 3.5) – einen Überblick zu forschungsethischen Fragen in der wissenschaftlichen Debatte um Hirnorganoide und Mensch-Tier-Chimären in der Organoidforschung (Kap. 6). Jochen Taupitz und Fruzsina Molnár-Gábor stellen die deutsche Rechtslage zu Organoiden im Allgemeinen (Taupitz, Kap. 7) sowie zu speziellen Fragen des internationalen Datenschutzes und der Einwilligung im Kontext von Organoidbiobanken (Molnár-Gábor, Kap. 8) umfassend dar.

Der Themenband wird auf bewährte Art und Weise mit einer Problemfeldanalyse und Indikatorenerhebung abgeschlossen (Osterheider/Koshelev/Reinschke/Marx-Stölting, Kap. 9). Basierend auf einer qualitativen Auswertung der Medienberichterstattung über Organoide wurden Problemfelder erhoben. Diese werden verstanden als Themenbereiche und Fragestellungen, die von der Öffentlichkeit wahrgenommen oder mitunter kontrovers diskutiert werden. Illustriert werden diese Problemfelder anhand quantitativer Daten (Indikatoren). Drei Themen respektive Problemfelder stehen im Fokus der Berichterstattung: der Status von Organoiden, ethische Implikationen und die Realisierung medizinischer Zielsetzungen. Hierbei ist bemerkenswert, dass im Untersuchungszeitraum Forschung auf dem Gebiet der Hirnorganoide und Embryoide im Mittelpunkt steht.

Angesichts der vielen drängenden, potenziell kontroversen und dabei noch offenen naturwissenschaftlichen, medizinischen, wissenschaftstheoretischen, kommunikationswissenschaftlichen, ethischen und rechtlichen Fragen, ist eine Untersuchung des Themenbereichs aus verschiedenen wissenschaftlichen Perspektiven erforderlich. Dieser Themenband will hierzu einen ersten Beitrag leisten und einen Anstoß für eine breite wissenschaftliche und gesellschaftliche Debatte liefern.

2.1.9 Literaturverzeichnis

Aach, J. et al. (2017): Addressing the ethical issues raised by synthetic human entities with embryo-like features. In: eLife 6, Online-Publikation 21.03.2017. DOI: 10.7554/eLife.20674.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Bartfeld, S./Clevers, H. (2018): Aus Stammzellen abgeleitete Organoide und ihre Bedeutung für die biomedizinische Forschung und Therapie. In: Zenke, M. et al. (Hrsg.): Stammzellforschung. Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Nomos, Baden-Baden: 90–95.

Bates, S. R. et al. (2010): 'How do we know it's not been done yet?!' Trust, trust building and regulation in stem cell research. In: Science and Public Policy 37(9): 703–718. DOI: 10.1093/spp/37.9.703.

Beltrame, L./Hauskeller C. (2019): Assets, Commodities and Biosocialities. Multiple Biovalues in Hybrid Biobanking Practices. In: Tecnoscienza: Italian Journal of Science & Technology Studies 9 (2): 5–31.

Boers, S. N. et al. (2016): Organoid biobanking: Identifying the ethics. Organoids revive old and raise new ethical challenges for basic research and therapeutic use. In: EMBO Reports 17(7): 938–941.

Bredenoord, A. L. et al. (2017): Human tissues in a dish: The research and ethical implications of organoid technology. In: Science 355(6322), Online-Publikation 20.02.2017. DOI: 10.1126/science.aaf9414.

Clevers, H. (2020): COVID-19: organoids go viral. In: Nature Reviews Molecular Cell Biology 21: 355–356.

Critchley, C. R. et al. (2013): The impact of commercialisation on public perceptions of stem cell research: exploring differences across the use of induced pluripotent cells, human and animal embryos. In: Stem Cell Reviews and Reports 9(5): 541–554. DOI: 10.1007/s12015-013-9445-4.

Czerniecki, S. M. et al. (2018): High-throughput screening enhances kidney organoid differentiation from human pluripotent stem cells and enables automated multidimensional phenotyping. In: Cell Stem Cell 22: 929–940. DOI: 10.1016/j.stem.2018.04.022.

Farahany, N. A. (2018): The ethics of experimenting with human brain tissue. In: Nature 556: 429–432.

Feidt, R. H. et al. (2019): A moral obligation to accelerating translational research: the “translational imperative”. In: Sci Eng Ethics 25(1): 33–52.

Gerhards, J./Schäfer, M. S. (2006): Die Herstellung einer öffentlichen Hegemonie: Humangenomforschung in der deutschen und US-amerikanischen Presse. VS Verlag für Sozialwissenschaften, Wiesbaden.

Gottweis, H. et al. (2009): The global politics of human embryonic stem cell science. Regenerative medicine in transition. Palgrave Macmillan, Basingstoke.

Haddad, C. et al. (2013): Unruly objects: novel innovation paths and their regulatory challenge. In: Webster, A. (Hrsg.): The global dynamics od regenerative medicine. A social science critique. Palgrave Macmillan, Basingstoke: 88–117.

Haddad, C. (2019): Embodied values: Post-pharmaceutical health and the accumulation of surplus vitality in regenerative stem cell medicine. In: Sociologias, Porto Alegre, ano 21, n. 50: 48-79. DOI: 10.1590/15174522-02105002.

Hauskeller, C. (2018): Between the local and the global: Evaluating European regulation of stem cell regenerative medicine. In: Perspect Biol Med, 61(1): 42-58.

Hauskeller, C. et al. (2019): Knowledge and normativity. A matrix of disciplines and practices. In: Hauskeller, C. et al. (Hrsg.): The matrix of stem cell research. An approach to rethinking science in society. Routledge, London.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Ho, S. S. et al. (2008): Effects of value predispositions, mass media use, and knowledge on public attitudes toward embryonic stem cell research. In: International Journal of Public Opinion Research 20(2): 171–192. DOI: 10.1093/ijpor/edn017.

Hostiuc, S. et al. (2019): The moral status of cerebral organoids. In: Regenerative Therapy 10: 118–122.

Huch, M. et al. (2017): The hope and the hype of organoid research. In: Development 144: 938–941. DOI: 10.1242/dev.150201.

Hyun, I. et al. (2020): Toward guidelines for research on human embryo models formed from stem cells. In: Stem Cell Reports 14(2): 169–174.

ISSCR (2016): Guidelines for stem cell research and clinical translation. Unter: https://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/guidelines-2016/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translationd67119731dff6ddbb37cff0000940c19.pdf?sfvrsn=4 [13.05.2020].

Jasanoff, S. (2004): The idiom of co-production. In: Jasanoff, S. (Hrsg.): States of knowledge. The co-production of science and social order. Routledge, London: 1–12.

Lavazza, A./Massimini, M. (2018): Cerebral organoids: ethical issues and consciousness assessment. In: Journal of Medical Ethics 44(9): 606–610.

Liu, H./Priest, S. (2009): Understanding public support for stem cell research: media communication, interpersonal communication and trust in key actors. In: Public Understand. Sci. 18(6): 704–718. DOI: 10.1177/0963662508097625.

Maienschein, J. et al. (2008): The ethos and ethics of translational research. In: The American Journal of Bioethics 8(3): 43–51.

Mallapaty, S. (2020): Mini-organs reveal how the coronavirus ravages the body. In: Nature 585: 15–16.

Munsie, M. et al. (2015): Ethical issues in human organoid and gastruloid research. In: Development 2017(144): 942–945.

Nisbet, M. C. (2005): The competition for worldviews: Values, information, and public support for stem cell research. In: International Journal of Public Opinion Research 17(1): 90–112. DOI: 10.1093/ijpor/edh058.

Peddie, V. L. et al. (2009): 'Not taken in by media hype': how potential donors, recipients and members of the general public perceive stem cell research. In: Human Reproduction 24(5): 1106–1113. DOI: 10.1093/humrep/den496.

Peters, H. P. et al. (2008): Das Verhältnis von Wissenschaft und Massenmedien und die politische Relevanz öffentlicher Kommunikation über Wissenschaft am Beispiel der Biomedizin. Unter: http://www.hpp-online.de/downloads/Peters_et_al_2009a.pdf [20.08.2020].

Sass, H. M. (1989): Hirntod und Hirnleben. In: Sass, H. M. (Hrsg.): Medizin und Ethik. Reclam, Stuttgart: 160–183.

Schickl, H. et al. (2014): Abweg Totipotenz. Rechtsethische und rechtspolitische Herausforderungen im Umgang mit induzierten pluripotenten Stammzellen. In: Medizinrecht 32: 857–862. DOI: 10.1007/s00350-014-3863-4.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Shepherd, J. (2018): Ethical (and epistemological) issues regarding consciousness in cerebral organoids. In: Journal of Medical Ethics 44(9): 611–612.

Shih, T.-J. et al. (2013): Disagreement and Value Predispositions: Understanding Public Opinion About Stem Cell Research. In: International Journal of Public Opinion Research 25 (3): 357–367. DOI: 10.1093/ijpor/eds029.

Singer, P. (2013): Praktische Ethik. 3. Aufl. Stuttgart, Reclam.

Sunder Rajan, K. (2012): Introduction: the capitalization of life and the liveliness of capital. In: Sunder Rajan, K. (Hrsg.): Lively capital. Biotechnology, ethics and governance in global markets. Duke University Press, Durham/London.

Vermeulen, N. et al. (Hrsg.) (2012): Bio-objects: life in the 21st century. Ashgate, London.

Webster, A. (2013): Introduction. The boundaries and mobilities of regenerative medicine. In: Webster, A. (Hrsg.): The global dynamics od regenerative medicine. A social science critique. Palgrave Macmillan, Basingstoke.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Sina Bartfeld

2.2 Das Potenzial von Organoiden realisieren[11]

Ein Interview mit Hans Clevers
Aus dem Englischen übersetzt von Rike Zietlow

Seit einigen Jahren erregt ein neues, vielversprechendes Modell zur Erforschung menschlicher Krankheiten immer mehr Aufmerksamkeit: Organoide. Darunter versteht man aus humanen Stammzellen gezüchtete, dreidimensionale Gebilde, die vom Aufbau her einem Organ im Miniaturformat ähneln. Prinzipiell können solche Organoide aus Zellen eines jeden Patienten gezüchtet werden – womit sich vollkommen neue Möglichkeiten für die medizinische Forschung eröffnen. Dazu gehören personalisierte Therapien, Toxizitätstests und die Medikamentenentwicklung. Mittlerweile wird man sich allerdings sowohl in der Wissenschaft als auch in der Öffentlichkeit zunehmend der ethischen Implikationen bewusst: Denn solche Organoide können mittlerweile immer mehr Gewebearten nachbilden, zum Beispiel das Gehirn, den weiblichen Reproduktionstrakt und embryonale Frühstadien, während sich parallel dazu auch die Technologien für das sogenannte Gene-Editing immer weiter entwickeln. Eine der treibenden Kräfte der Organoidforschung ist Hans Clevers vom Hubrecht Institut in Utrecht in den Niederlanden. In diesem Interview diskutiert er das Potenzial der Organoidtechnologie für die Medizin, den aktuellen Stand der Forschung und die ethischen Implikationen. Das Interview führt Sina Bartfeld, eine ehemalige Mitarbeiterin des Clevers-Labors, die inzwischen eine unabhängige Forschungsgruppe an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg leitet.

SB: *Die Entwicklung von Organoiden ist unglaublich schnell vorangeschritten, zwischen ihrer Entdeckung und dem ersten Einsatz in der Klinik lagen nicht einmal zehn Jahre. Was war im Rückblick der erste Durchbruch?*

HC: Zunächst halte ich es für wichtig, zwischen zwei verschiedenen Technologien zu unterscheiden, weil dafür zwei ganz unterschiedliche Arten von Stammzellen verwendet werden. Einerseits gibt es die sogenannten pluripotenten Stammzellen, aus

11 Dieser Beitrag ist eine Übersetzung des Editorials im Special Issue „3D Organoids“, das 2020 im *Journal of Molecular Medicine* erschienen ist.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

denen sich der gesamte Organismus entwickeln kann. Dies sind entweder induzierte pluripotente Stammzellen oder embryonale Stammzellen, kurz iPS-Zellen oder ES-Zellen. Vielen Leuten ist jedoch nicht bewusst, dass es noch eine zweite Art von Stammzellen gibt. Diese sogenannten adulten Stammzellen regenerieren lebenslang unsere Gewebe. Zum Beispiel wird durch die adulten Stammzellen des Darms die aus Epithelzellen bestehende Darmschleimhaut fortlaufend ersetzt. Beide Forschungsgebiete, die iPS-/ES-Zell-Forschung und die adulte Stammzellforschung, haben jeweils ihre eigene Organoidtechnologie entwickelt.

SB: *Und beide Forschungsfelder hatten ihre Durchbrüche.*

HC: Ich denke, der Durchbruch für die iPS-/ES-Zell-Forschung war die Etablierung der ersten Organoide durch Yoshiki Sasai.[12] Davor wollten Wissenschaftler, die an ES- und iPS-Zellen forschten, daraus immer nur Zellen einer bestimmten Art generieren, etwa noch mehr Stammzellen, Beta-Zellen, Leberzellen oder Neuronen. Sasai bemerkte als erster, dass man stattdessen sogar richtige Strukturen herstellen kann, indem man den pluripotenten Stammzellen vor der Differenzierung erlaubte, Zellklumpen zu bilden. Sasai generierte damals kortikale Neuronen aus diesen undifferenzierten Zellklumpen und bemerkte, dass sie sich strukturiert organisierten. Er benutzte noch nicht den Begriff „Organoide", aber er beschrieb bereits, dass die entstandenen Gebilde der Anatomie eines Organs ähneln. Dies war der Startschuss für die ES-/iPS-zellbasierte Organoidforschung. Unsere Entdeckung, dass Dünndarmzellen kleine Mini-Därme generieren können,[13] gab dann den Anstoß für die Entwicklung der auf adulten Stammzellen basierenden Organoidforschung.

SB: *Können Sie sich erinnern, wann Sie das medizinische Potenzial von Organoiden erkannt haben?*

HC: Ich glaube, das war direkt, als ich sie das erste Mal gesehen habe. Toshi, Toshiro Sato, der damals Postdoc in meinem Labor war, züchtete sie in Kultur, hatte aber noch niemandem davon erzählt. Ich fragte ihn: „Wie läuft´s, züchtest Du schon Darmstammzellen?" und er antwortete: „Ja, hier sind sie". Und dann zeigte er sie mir. Im selben Moment, als ich sie sah, wurde mir bewusst: Offensichtlich kann man aus Primärgewebe nicht nur einen Stammzellklumpen züchten – was wir erwartet hatten – sondern tatsächlich ein kleines Organ.

SB: *Erwarteten Sie einen Zellklumpen, weil man genau das im iPS-/ES-Zell-Forschungsfeld beobachtet hatte?*

12 Eiraku et al., 2008.

13 Sato et al., 2009.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

HC: Ja, das war das, was iPS- und ES-Zell-Forscher damals machten, aus einer Stammzelle eine Million mehr züchten. Einfach nur reine Stammzellen, ohne irgendeine organähnliche Struktur, wie ein Zellhaufen. Unser Ziel war deshalb, dasselbe mit adulten Stammzellen zu machen. Die Zellen machten stattdessen aber etwas anderes, sie organisierten sich zu diesen Mini-Därmen. Wenn man sie wachsen sieht, ist ihre Vitalität auffallend, besonders bei Mauszellen. Das war sehr überraschend. Und als Toshi dann erkannte, dass alle Zelltypen des Darmepithels in diesen Mini-Därmen enthalten waren, wurde uns bewusst, dass man alles, was Forscher damals in Mäusen erforschten, mit menschlichen Zellen machen könnte, sofern es gelingt Organoide auch aus menschlichen Stammzellen zu züchten (was Toshi dann als nächstes tat). Und man kann das sogar für individuelle Patienten machen, auf personalisierte Art. Das war nicht sehr visionär; ich glaube, jeder, der dieses Experiment gesehen hätte, hätte sofort gewusst: regenerative Medizin, Diagnostik, Grundlagenforschung – all dies geht auch mit Organoiden.

SB: *Ich erinnere mich an eine Laborbesprechung, als Sie gerade von einer großen Medizinkonferenz zurückgekehrt waren und uns, Ihrer Gruppe, mitteilten, dass ein riesiger Bedarf an besseren Modellen für präklinische Tests bestand.*

HC: Zuerst hatten wir die regenerative Medizin im Blick – wir gingen davon aus, dass diese Technologie in erster Linie dazu benutzt würde, Organe nachzubauen und zu reparieren. Doch sehr bald – und zwar ganz plötzlich – entwickelten wir uns von einem regenerativen Labor zu einem, das an Krankheitsmodellen und prädiktiven Modellen arbeitete. Wir erkannten, dass die regenerative Medizin noch zehn Jahre brauchen würde und dass dies nicht das Gebiet war, auf dem wir als akademisches Labor großartige Beiträge leisten konnten – also stellten wir um auf die Entwicklung von Krankheitsmodellen.

SB: *Was außerordentlich produktiv war. Das beste Beispiel ist die Mukoviszidose, bei der Organoide dazu genutzt werden können, vorherzusagen, ob ein Patient auf ein bestimmtes Medikament ansprechen wird oder nicht.*

HC: Für Mukoviszidose sind Organoide bereits ein etablierter, integraler Bestandteil des niederländischen Gesundheitssystems. Ich denke, dies ist das erste Mal, dass Organoide offiziell Teil eines Gesundheitssystems geworden sind. Mukoviszidose ist eine Erbkrankheit und in Holland war es vorher so, dass man ein bestimmtes neues Medikament bekam, wenn man die häufigste Mutation hatte.

SB: *Warum nur dann, wenn man die häufigste Mutation hatte?*

HC: Medikamentenentwicklung und klinische Tests sind sehr teuer, daher hatten die Firmen sich auf die häufigste Mutation spezialisiert. Die seltenen Mutationen wurden nicht in die klinischen Versuche miteinbezogen.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

SB: *Es war also unsicher, ob das Medikament bei diesen Patienten anschlagen würde, und es wurde ein Test benötigt, um festzustellen, ob ein bestimmter Patient von der Behandlung profitieren würde?*

HC: Und die aus patienteneigenen Zellen entwickelten Organoide ermöglichen genau so einen Test. Heute ist es üblich, dass auch jemand, der eine der vielen seltenen Mutationen hat, sofern der Organoidtest positiv ausfällt, das Medikament erhält und die Kosten dafür von der niederländischen Krankenkasse übernommen werden. Das ging sehr schnell. Die Gründe hierfür waren vielfältig, aber der wichtigste Grund war, dass es kein anderes Medikament für diese Patienten gab. Als wir herausfanden, dass unsere Organoide prognostizieren konnten, ob ein Patient darauf ansprechen würde oder nicht, konnten wir das Medikament tatsächlich den Patienten geben, weil es keine Alternative gab. Es gibt nicht viele andere Erbkrankheiten, bei denen dies der Fall ist. Aber momentan wird viel investiert, um organoidbasierte individuelle Therapien gegen Krebs zu entwickeln.[14]

SB: *Wie könnte das funktionieren?*

HC: Ein bisschen wie Antibiotika-Resistenz-Tests bei Bakterien. Wenn man eine bakterielle Infektion hat, werden die Bakterien kultiviert und verschiedenen Antibiotika ausgesetzt. Dann wird das, das am besten wirkt für die Behandlung ausgewählt. Hier würde man nun die Krebszellen als Organoide kultivieren, sie mit verschiedenen Krebsmedikamenten behandeln und dann basierend auf der Reaktion der Organoide das Medikament aussuchen, das für diesen Patienten am besten geeignet ist. Momentan entwickelt sich das sehr schnell. Ich weiß von vielleicht 30 oder 40 laufenden klinischen Beobachtungsstudien.

SB: *Wie laufen diese Studien ab?*

HC: Bei Krebs gibt es immer Protokolle und Richtlinien, sodass man nicht sagen kann „Ihr Organoid deutet darauf hin, dass Sie dieses Medikament nicht nehmen sollten, sondern etwas anderes" – das ist nicht erlaubt. Und es wäre auch nicht klug. Die wissenschaftlichen Belege müssen nach und nach auf eine statistisch aussagekräftige Art und Weise zusammengetragen werden, was gerade parallel an vielen Orten geschieht. In diesen Studien werden Organoide von den Patienten gezüchtet, die Arzneimittelreaktionen an diesen Organoiden getestet und die Reaktion auf die Standardbehandlung bei den jeweiligen Patienten beobachtet und dokumentiert. Dadurch kann man prüfen, ob man diese Reaktion mit den Organoiden hätte vorhersagen können. Die Studie von Giorgios Vlachogiannis in London, die 2018 in der Zeitschrift *Science* publiziert wurde, zeigte dies sehr gut. 2019 gab es dann einige Artikel zu diesem The-

14 Siehe Kretzschmar, Kap. 3.4.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ma, auch unter Beteiligung meiner Arbeitsgruppe.[15] Einer davon, eine Studie unter der Führung von Emile Voest in Amsterdam,[16] zeigte im Rahmen einer klinischen Studie, dass Organoide sehr gute Vorhersagen ermöglichen. Tatsächlich ist ihre Aussagekraft überraschend hoch, vielleicht weil diese Studien klein sind und die Daten sehr genau angeschaut werden. Das ist sehr vielversprechend.

SB: *Gibt es schon eine Interventionsstudie?*[17]

HC: Ich weiß, dass man das machen will. Aber dann muss man warten, bis ein Patient aus den Behandlungsrichtlinien herausfällt und solche Patienten sind natürlich nur noch sehr schwer behandelbar. Es bedarf noch sehr viel mehr an Belegen und Evidenz, bevor man die Erlaubnis erhält, einem Patienten nicht die medizinisch bewährte Behandlung zu verabreichen, sondern eine andere, von der man denkt, sie sei besser.

SB: *Was für Belege könnten das sein?*

HC: Normalerweise führt man neue Medikamente als Add-on ein, also zusätzlich zur Standardbehandlung. In solchen Studien werden Patienten dem Standard gemäß behandelt, aber dann wird das neue Medikament noch dazu verabreicht. Anschließend wird untersucht, welchen Patienten es besser ergeht. Dadurch wird man sich immer sicherer. Und dann kann man vielleicht etwas von den herkömmlichen Medikamenten reduzieren oder weglassen. Das ist die typische Vorgehensweise.[18]

SB: *Bisher ging es um Mukoviszidose und Krebs. Für welche anderen Krankheiten könnten Organoide noch nützlich sein?*

HC: Ein Beispiel: Ein Labor in Hong Kong nutzte Atemwegsorganoide, um abzuschätzen, ob neue Grippeerreger gefährlich sind oder nicht.[19] Neuen Viren, die globale Epidemien auslösen sind häufig Neusortierungen bei denen sich Vogel- oder Schweinegrippeviren mit menschlichen Grippeviren vermischt haben und die häufig aus Südostasien und China stammen. Momentan werden neu auftauchende Virenstämme auf Schnitten menschlichen Lungengewebes getestet, um zu sehen, ob sie diese infizieren oder nicht. Dabei handelt es sich in der Regel um Gewebeproben die von

15 Etwa Ganesh et al., 2019.

16 Ooft et al., 2019.

17 Eine Interventionsstudie ist eine Studie, bei der prospektiv unter kontrollierten Bedingungen an Patienten die Effektivität einer bestimmten Intervention im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht wird. Interventionsstudien folgen während des Entwicklungsprozesses von Medikamenten auf Beobachtungsstudien, die einen explorativen Charakter haben, in der Regel kleiner angelegt sind und Hypothesen generieren.

18 Siehe auch Kretzschmar zu Krebsorganoiden, Kap. 3.4.

19 Zhou et al., 2018.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Lungenkrebspatienten stammen, und die nicht sehr lange in Kultur gehalten werden können, es ist ein umständliches System. Zwei 2018 publizierte Studien an denen wir beteiligt waren konnten zeigen, dass menschliche Atemwegsorganoide tatsächlich in der Lage sind zwischen Viren, die für Menschen schädlich sind, und solchen, die für Menschen unschädlich sind, zu unterscheiden. Und zwar auf standardisierte Art, weil menschliche Atemwegsorganoide unbegrenzt lange kultiviert werden können, sodass man standardisierte Linien verwenden kann. Ich halte dies für eine sehr wichtige Anwendung.[20]

SB: *Das andere große Gebiet, in dem Organoide zur Anwendung kommen, ist die Arzneimitteltoxikologie.*

HC: Das Interesse daran ist zurzeit sehr groß. Die Grundidee ist, anstelle von Tieren einfach eine Palette verschiedener Organoide zu benutzen. Etwa Leberorganoide, Nierenorganoide[21] und Dünndarmorganoide von jeweils zehn Spendern. Derzeit werden neue Medikamente an Tieren getestet, aber Tierversuche erlauben nicht so präzise Vorhersagen wie man vielleicht erwartet. Viele Medikamente bestehen die klinischen Studien in Phase I[22] nicht, weil sie für den Menschen toxisch sind, es im Tierversuch aber nicht erkannt wurde.

SB: *Das ist ein großes ethisches Problem, aber auch eine finanzielle Frage für die Pharmaindustrie.*

HC: Ich bin im engen Gespräch mit dem Leiter eines großen Pharmaunternehmens und er würde Tierversuche am liebsten komplett ersetzen. Er sagt, wir brauchen nur menschliche Modellsysteme. Aber die menschlichen Modelle werden viel mehr von Störfaktoren beeinflusst sein als Tiermodelle.[23]

SB: *Wie kommt das?*

HC: Selbst wenn man Organoide von nur zehn verschiedenen Probanden gewinnt, erhält man schon sehr unterschiedliche Ergebnisse. Dies liegt natürlich daran, dass diese zehn Individuen einen ganz unterschiedlichen genetischen Hintergrund haben

20 Siehe auch Frum/Spence zu Lungenorganoiden, Kap. 3.1, und Chumduri/Turco zu Infektionsstudien im Urogenitaltrakt, Kap. 3.7.

21 Siehe auch Gupta/Dilmen/Morizane zu Nierenorganoiden, Kap. 3.6.

22 Zu testende Arzneimittel durchlaufen vor der Zulassung verschiedene Stadien klinischer Tests (Phase 0 bis IV). In Phase-I-Studien wird das Arzneimittel erstmals an einer kleinen Gruppe gesunder Probanden (oder bei bestimmten Indikationen auch Patienten) erprobt, um Informationen über ihre Verträglichkeit und Eigenschaften im Körper zu erhalten.

23 Als Störgeräusche oder Hintergrundrauschen („noise“) bezeichnet man in der Wissenschaft das Phänomen, dass mehr unspezifische Signale erzeugt werden, die herausgefiltert werden müssen, um relevante Signale erkennen zu können.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

und in unterschiedlichen Umgebungen leben. Wenn man hingegen zehn genetisch identische Mäuse nimmt, die unter standardisierten Laborbedingungen leben, erhält man genau dasselbe Ergebnis. Darum lieben Toxikologen die Tiere: die Kurven sehen schön aus. Aber dies spiegelt nicht die Wirklichkeit wider. Daher sind pharmazeutische Firmen sehr daran interessiert, Tiermodelle für Sicherheitstests durch Organoide oder „Organ-on-a-chip"-Modelle zu ersetzen. Bei den Organ-on-a-chip-Modellen werden Zellen oder Organoide in miniaturisierten Zellkulturschalen gehalten und mit winzigen Mengen Nährlösungen versorgt über sogenannte mikrofluidische Systeme. Diese Kombination aus Mikrofluidik und kleinen Zellkultureinheiten wird auch „Lab-on-a-Chip" genannt. Ein einzelner Chip ist dabei vielleicht so groß wie der Zeigefinger und Mittelfinger Ihrer Hand zusammen. Viele Ingenieure wollen jetzt diese Chip-Technologie mit Organoiden verbinden und das dann für Medikamententests zur Verfügung stellen. Aber nochmals, neue Tests müssen ihre Überlegenheit erst beweisen.

SB: *Wie tragen Sie dazu bei?*

HC: Wir forschen daran in der Hubrecht Organoid Technology Foundation, kurz HUB, einer gemeinnützigen Firma, die vom Hubrecht Institut, der Königlich Niederländischen Akademie der Wissenschaften (KNAW) und der Universitätsklinik Utrecht gegründet worden ist. Es gibt eine ganze Reihe von Medikamentenkandidaten pharmazeutischer Firmen, die in Phase I der klinischen Studien gescheitert sind. Das bedeutet, die Medikamente waren bei keinem der Tiere toxisch, bei Menschen jedoch schon. Das HUB hat eine ganze Reihe von Medikamenten erhalten, darunter auch einige dieser Phase-I-Fehlgriffe. Und die Organoide haben diese sofort identifiziert. Das wird nun publiziert. Ich denke, dies ist ein Gebiet, das in den kommenden Jahren sehr viel Aufmerksamkeit erlangen wird.

SB: *Das klingt so, als könnten Organoide wirklich Tierversuche für Toxizitätstests komplett ersetzen.*

HC: Ja, das Potenzial dazu ist offensichtlich. Das hat verschiedene Gründe. Ein wichtiger Grund ist, dass viele Krankheiten in Mäusen überhaupt nicht gut nachgebildet werden können. Ein weiterer Grund ist ein ethischer: Wenn man Tierversuche vermeiden kann, sollte man es auch tun.

SB: *Trotz aller positiven Aspekte der Organoidtechnologie gibt es auch Einschränkungen. Was sind momentan aus Ihrer Sicht die wichtigsten?*

HC: Die beiden Technologien, von iPS-/ES-Zellen und von adulten Stammzellen abgeleitete Organoide, sind sehr unterschiedlich. Die Haupteinschränkung unserer Organoidtechnologie, bei der adulte Stammzellen genutzt werden, ist, dass wir ausschließlich Epithelzellen züchten können. Das können wir sehr gut. Wir können dazu Primärgewebe verwenden, man braucht keine reinen Stammzellen, man benötigt nur

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

dickes Gewebe, das die Stammzellen enthält. Wir können das für viele Organe machen, aber nicht alle so erzeugten Organoide sind vollständig.

SB: *In welcher Hinsicht?*

HC: Bei Darm sehen wir zum Beispiel alle Zelltypen, aber beim Magen fehlen uns noch die Parietalzellen. Das muss noch weiterentwickelt werden. Eine weitere Einschränkung unserer Technologie ist, dass wir nur Epithel züchten können, aber nicht Muskeln, Hirn, Knochen oder Fett. Ich bin davon überzeugt, dass diese Gewebe Stammzellen enthalten, die vermutlich anderen Regeln folgen und wahrscheinlich auch andere Kulturbedingungen benötigen, aber es sollte dennoch möglich sein, Knochenorganoide oder Fettorganoide aus adulten Stammzellen zu züchten. Solche Stammzellen, Knochenmarksstammzellen beispielsweise, also die Stammzellen die als erste entdeckt wurden, können nicht in Zellkultur vermehrt werden. Ich bin mir sicher, dass dies ein technisches Problem ist, das gelöst werden kann, aber das ist eine der Einschränkungen: Wir können nur Epithelzellen züchten. Außerdem haben wir keine Mikroben, keine Immunzellen, keine Blutgefäße – die müssen alle von außen hinzugefügt werden.

SB: *Und die andere Technologie, die iPS- und ES-Zell-basierten Organoide?*

HC: Die können Organoide aus Geweben herstellen, die wir nicht züchten können, insbesondere des Zentralnervensystems,[24] aber auch der Niere.[25] Die Glomeruli der Niere, die Funktionseinheiten, die die Filterarbeit leisten, haben zum Beispiel keine Regenerationsfähigkeit und können – vermutlich deswegen – nicht als Organoide aus adulten Stammzellen gezüchtet werden. Züchtet man aber Nieren aus iPS-Zellen, können Glomeruli entstehen, weil diese Technologie auf den Mechanismen der Entwicklungsbiologie basiert und nicht auf den Reparaturmechanismen. Wie Jim Wells in Cincinnati zeigen konnte, entwickeln sich nicht alle Zellen exakt entlang der angestrebten Entwicklungslinie, zum Beispiel wenn man versucht, iPS-Zellen in Darmgewebe zu verwandeln.[26] Einige bleiben Mesodermzellen, sodass die entstehenden Gewebe vollständiger sind. Dennoch gibt es viele Diskussionen um die Variabilität von iPS- und ES-Zell-basierten Organoiden. Das liegt daran, dass diese Zellen einen langen Weg vor sich haben, bis sie zum Organoid werden. Die Entwicklung kann drei Monate oder länger dauern. Wenn es zu Beginn kleine Unterschiede gibt, werden sie auf diesem langen Weg erheblich amplifiziert. Hat man etwa zehn Mini-Gehirne und untersucht daraus gewonnene Gewebeschnitte, sind sie alle unterschiedlich. Das ist

24 Siehe Tanaka/Park, Kap. 3.5.

25 Siehe Gupta/Dilmen/Morizane, Kap. 3.6.

26 Múnera/Wells, 2017.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

wieder ein rein technisches Problem; das wird vermutlich gelöst werden und Forscher werden besser verstehen, wie man genau die Regionen des Gehirns induziert, die man erzeugen möchte.

SB: *Aber das gilt nur für Organoide, die auf ES-/iPS- Zellen zurückgehen?*

HC: Ja. Ich möchte betonen, dass dies nicht für die auf adulten Stammzellen basierenden Organoide gilt. Die sind ziemlich homogen.

SB: *Wie nahe kommt denn ein Hirnorganoid an ein Gehirn heran?*

HC: Selbst wenn sie ideal sind, sind Organoide immer eine reduktionistische Abstraktion des wirklichen Lebens, eines ganzen Organs oder eines echten Körpers, daher sollte niemand denken, dass ein Hirnorganoid das Gleiche wäre wie ein vollständiges Gehirn.[27] Keine Sammlung von Organoiden ist mit einer Maus oder einem Menschen äquivalent.

SB: *Aber sie können Teil eines Körpers werden, wenn man sie transplantiert. Womit wir bei den ethischen Implikationen der Organoidtechnologie wären. Was halten Sie von Chimären, insbesondere Chimären mit Hirnorganoiden, die erzeugt werden, wenn man menschliche Organoide in Tiere transplantiert?*

HC: Es ist äußerst wichtig, sich mit den ethischen Aspekten auseinanderzusetzen. Aber ich glaube nicht, dass Biologen besser in der Lage sind als andere Menschen, sich eine Meinung darüber zu bilden, was wünschenswert ist, was erlaubt werden sollte und was nicht. Ich denke, das was Biologen tun können, ist vor allem die Möglichkeiten aufzuzeigen, die plötzlich entstehen, wenn eine neue Technologie entdeckt wird. Dann müssen gute Ethiker und Rechtsexperten gefunden werden, die in einem geeigneten Verfahren entscheiden, ob wir so etwas tun sollten oder nicht.

SB: *Wie denken Sie persönlich darüber?*

HC: Um ehrlich zu sein, Forscher haben menschliche Hirnorganoide in Mausgehirne transplantiert[28] und da wird mir persönlich etwas mulmig. Ich weiß nicht genau, warum. Das ist nicht unser Forschungsgebiet. Das ist eine Frage, bei der Ethiker mitreden und mithelfen müssen, Regeln des Umgangs zu entwickeln. Ich glaube nicht, dass so ein Ein-Millimeter-Stück menschliches Gehirn ein Bewusstsein entwickeln kann, aber man weiß es auch nicht.[29]

SB: *Wie beurteilen Sie Embryoide, also kleine, aus ES- oder iPS-Zellen hergestellte Organoide, die frühe Embryonen nachbilden?*

---

27 Siehe zu Hirnorganoiden auch Tanaka/Park, Kap. 3.5, und Schicktanz, Kap. 6.

28 Mansour et al., 2018.

29 Zu ethischen und kulturellen Aspekten von Mensch-Tier-Chimären siehe Schicktanz, Kap. 6.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

HC: Das ist noch so ein Fall, bei dem mir persönlich ein bisschen unwohl ist. Aber nicht als Wissenschaftler, denn an sich ist das hochspannend.[30] Aber als Vater vielleicht oder als Bürger wünsche ich mir, dass ausführlich diskutiert wird, ob wir als Gesellschaft das wollen. Weil man dabei tatsächlich Leben erzeugt ohne Spermium und Eizelle. Das ist in dieser Welt so nicht vorgesehen.

SB: *Und der weibliche Reproduktionstrakt?*[31] *Zum Beispiel die Züchtung eines Plazenta-Organoids, mit dessen Hilfe vielleicht eines Tages ein Embryo heranreifen könnte?*

HC: Das finde ich weniger problematisch. In dieser Hinsicht ist die Diskussion um die künstliche Befruchtung (IVF) in den siebziger Jahren sehr interessant. Die Menschen waren damals schockiert von dieser Idee. Inzwischen gibt es Länder, in denen eines von vier Babys durch IVF erzeugt wird und es ist überhaupt kein Thema mehr. Verschiedene Kulturen sehen das auch sehr unterschiedlich. Eine künstliche Gebärmutter ist eher etwas Technisches, das ist nicht annähernd so nah am Kern des Lebens wie ein Embryo, der nicht aus zwei Keimzellen entstanden ist. Oder Mäuse mit einem zum Teil menschlichen Gehirn. Ich denke, das sind ganz unterschiedliche Dinge. Und wir sollten sie diskutieren.

SB: *Wenn Sie träumen dürften: Was wird in zwanzig Jahren möglich sein?*

HC: In zwanzig Jahren werden Organoide Tierversuche in Toxizitätsstudien ersetzt haben, denke ich. Es wird viele weitere Anwendungsmöglichkeiten von Organoiden geben, um menschliche Reaktionen auf Medikamente oder Infektionen vorherzusagen. Und, wer weiß, in zwanzig Jahren hat man vielleicht auch begonnen, Organoide als Transplantationsmaterial zu nutzen. Wir werden vielleicht dazu in der Lage sein, mithilfe von Organoiden eine Leber oder eine Bauchspeicheldrüse wiederherzustellen. Aber bis dahin müssen wir noch einen weiten Weg zurücklegen.

2.2.1 Literaturverzeichnis

Eiraku, M. et al. (2008): Self-organized formation of polarized cortical tissues from ESCs and its active manipulation by extrinsic signals. In: Cell Stem Cell 3(5): 519–32.

Ganesh, K. et al (2019): A rectal cancer organoid platform to study individual responses to chemoradiation. In: Nature Medicine 25: 1607–1614.

Mansour, A. A. et al. (2018): An in vivo model of functional and vascularized human brain organoids. In: Nature Biotechnology 36(5): 432–441.

30 Siehe zu Embryoiden auch Nicolas/Etoc/Brivanlou, Kap. 5.

31 Siehe auch Chumduri/Turco zu Organoiden des weiblichen Reproduktionstraktes (Kap. 3.7).

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Múnera, J. O./Wells, J. M. (2017): Generation of gastrointestinal organoids from human pluripotent stem cells. In: Methods of Molecular Biology 1597: 167–177.

Ooft, S. N. et al. (2019): Patient-derived organoids can predict response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. In: Science Translational Medicine 11(513): eaay2574.

Sato, T. et al. (2009): Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. In: Nature 459(7244): 262–265.

Vlachogiannis, G. et al. (2018): Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. In: Science 359(6378): 920–926.

Zhou, J. et al. (2018): Differentiated human airway organoids to assess infectivity of emerging influenza virus. In: Proceedings of the National Academy of Sciences USA 115(26): 6822–6827.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

3. Zusammenfassungen zum Stand wissenschaftlicher und medizinischer Entwicklungen

Tristan Frum und Jason R. Spence

3.1 Organoide auf Basis von humanen pluripotenten Stammzellen: Modelle für Embryonalentwicklung und Erkrankungen des Menschen[1]

Zusammengefasst und aus dem Englischen übersetzt von Anja Pichl und Nina Frey

Während der Embryonalentwicklung wird aus einer kleinen Zahl pluripotenter Stammzellen durch eine zeitlich und räumlich genau abgestimmte Abfolge verschiedener Zellspezifizierungen die unglaubliche Vielfalt an Zelltypen hervorgebracht, die für das menschliche Leben erforderlich ist. Auf diese Weise werden komplexe, dreidimensionale Organe gebildet, die aus vielen spezialisierten Zelltypen bestehen und grundlegende physiologische Funktionen erfüllen, wie z. B. die Atmung durch die Lunge, die Nährstoffaufnahme durch den Darm und die Filterung des Blutes durch die Nieren. Seit Jahrhunderten arbeiten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler daran, den Prozess der Embryonalentwicklung zu verstehen und die zellulären und molekularen Signale zu identifizieren, welche die Zellen zur Bildung eines bestimmten Organs anleiten. Mittlerweile setzen sie dieses Wissen dazu ein, die menschliche Entwicklung

1 Dieser Beitrag ist eine deutsche Zusammenfassung des Review-Artikels „hPSC-derived organoids: models of human development and disease“ von Tristan Frum und Jason R. Spence, der 2020 im *Journal of Molecular Medicine* erschienen ist und eine umfangreiche Darstellung des wissenschaftlichen Sachstands sowie der aktuellen Literatur zum Thema (Stand Frühjahr 2020) bietet.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

und Organentstehung in der Zellkulturschale schrittweise nachzubilden, indem sie die darin kultivierten Zellen dazu bringen, sich zu dreidimensionalen Modellen zu organisieren. Diese Strukturen, die menschlichen Organen in Form und Funktion ähneln, sind unter dem Namen „Organoide" bekannt. Im Gegensatz zu Organoiden, die aus gewebespezifischen (adulten) Stammzellen gewonnen wurden und stärker vollentwickeltem (adultem) Gewebe ähneln, weisen Zellen und Organoide, welche aus humanen pluripotenten Stammzellen (hPS-Zellen) gezüchtet wurden, stärkere Ähnlichkeiten zu sich entwickelndem, unreifem (fetalem) Gewebe auf.

Diese Zusammenfassung bietet einen Überblick über die Herstellung hPS-Zell-basierter Organoide und betont den Beitrag der Entwicklungsbiologie zum Verständnis der physikalischen und molekularen Mechanismen, welche die Entwicklung von Zellen in vitro steuern. Im Fokus steht dabei die gerichtete Differenzierung von hPS-Zellen zu Entoderm[2] und die darauf aufbauende Herstellung von Lungen- und Darmorganoiden. Diskutiert werden zudem Strategien, welche die Reife und Komplexität von hPS-Zell-basierten Organoiden erhöhen, sowie gegenwärtige und künftige Anwendungsmöglichkeiten derselben.

3.1.1 Von der Pluripotenz zur spezifischen Keimschicht

Zur Herstellung von Organoiden nutzen Forschende das Entwicklungspotenzial von hPS-Zellen: ihre Pluripotenz, d. h. ihre Fähigkeit, jeden Zelltyp des Körpers ausbilden zu können. Zellen durchlaufen einen schrittweisen Differenzierungsprozess, wobei die Zelle mit jedem Differenzierungsschritt mehr an einen Zelltyp gebunden wird und gleichzeitig ihr Potenzial zur Generierung anderer Zelltypen immer stärker eingeschränkt wird. Die Abfolge dieser Differenzierungsschritte führt in ihrer Gesamtheit zur Bildung einer vollständig differenzierten Zelle und wird als Zellabstammung oder insgesamt als Abstammungslinie bezeichnet. Durch den Vergleich der Genexpression einzelner Zellen (Einzelzell-RNA-Sequenzierung) aus humanem fetalen Gewebe und aus hPS-Zell-basierten Organoiden sowie ihrer Zwischenstadien konnte gezeigt werden, dass der Aufbau der Abstammungslinien während der Embryonalentwicklung in vivo und in vitro sehr ähnlich ist.[3]

---

2 Während der Embryonalentwicklung entstehen im Embryo drei Keimblätter: Ektoderm (Außenschicht), Mesoderm (Mittelschicht) und Entoderm (Innenschicht). Jedes dieser Keimblätter bildet bestimmte Gewebe und Organe aus; das Entoderm u. a. die hier beispielhaft aufgeführten Organe Lunge und Darm.

3 Für wissenschaftsphilosophische Überlegungen zur Vergleichbarkeit von Organentwicklungsprozessen in vivo und in vitro siehe Fagan, Kap. 4.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Die ersten Differenzierungsprozesse, welche hPS-Zellen beim Verlassen des Pluripotenzstadiums durchlaufen, legen die Zellen auf eines der drei Keimblätter fest: Entoderm (Innenschicht), Mesoderm (Mittelschicht) und Ektoderm (Außenschicht) (siehe Abbildung 1a). In der Embryonalentwicklung wird dieser Prozess als Gastrulation bezeichnet. Mithilfe von Modellorganismen konnten verschiedene Studien zur Gastrulation wesentliche Signalwege und Bedingungen für die Bildung von Entoderm, Mesoderm und Ektoderm identifizieren. So ist die Aktivität des Wachstumsfaktors TGF-Beta in diesen drei Zellschichten unterschiedlich hoch, was sich auch in den entsprechenden Organoiden widerspiegelt. Durch Anwendung dieses Wissens in vitro, nämlich durch Zugabe bestimmter Wachstumsfaktoren wie ACTIVIN oder NOGGIN, die die Aktivität von TGF-Beta beeinflussen, ist die gezielte Differenzierung von hPS-Zellen in verschiedene Keimblätter steuerbar (siehe Abbildung 1b). Auch lassen sich so nahezu reine (einheitliche) Populationen von Entoderm, Mesoderm und Ektoderm züchten. Die Herstellung von Organoiden mit Zellen aus verschiedenen Keimblättern erfordert die Kodifferenzierung beider Abstammungslinien in einer Zellkultur.

3.1.2 Etablierung regionaler Identität und organspezifischer Vorläuferzellen

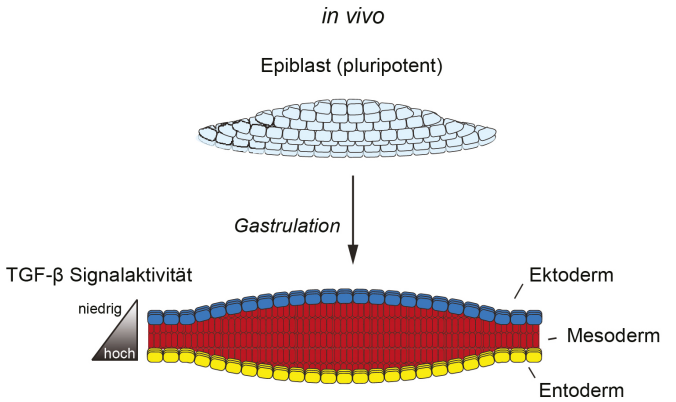
Die Differenzierung von hPS-Zellen zur entodermalen Abstammungslinie ist der erste Schritt, um Organoide herzustellen, die Organe repräsentieren, die aus dem Entoderm entstehen, wie z. B. Lunge, Leber, Speiseröhre, Magen und Darm. Der nächste Schritt der gerichteten Differenzierung zielt darauf ab, entwicklungsbiologische Signalwege nachzuahmen, die das Entoderm in spezifische, lokale Strukturen gliedern und im letzten Schritt die Organidentität festlegen. In vivo hängen die regionalen Identitäten von ihrer Lokalisierung im Embryo ab, zunächst entlang der Anterior-Posterior-Achse (Körperlängsachse). Dies führt zu einer Strukturbildung des Entoderms in einen vorderen Vorderdarmbereich, aus dem die Schilddrüse, Speiseröhre, Luftröhre und Lunge entstehen, einen hinteren Vorderdarmbereich, aus dem die Leber, Bauchspeicheldrüse und der Magen hervorgehen, in den Mitteldarmbereich, der den ersten Teil des Dünndarms entwickelt, sowie in den Hinterdarmbereich, der weitere Teile des Dünndarms sowie den Dickdarm bildet (siehe Abbildung 2a).

Die Reaktion hPS-Zell-basierten Entoderms auf bestimmte Signale in vitro ist mit derjenigen des sich entwickelnden Entoderms in vivo vergleichbar, beispielsweise in Hinblick auf die Ausbildung räumlich unterschiedlicher Zellidentitäten (vorne und hinten) und morphogenetischer Aspekte. Durch die Aktivierung bestimmter Signalwege in vitro können in hPS-Zell-basiertem Entoderm gezielt morphogenetische Prozesse in Gang gesetzt werden, welche der In-vivo-Entstehung des Urdarms entsprechen und

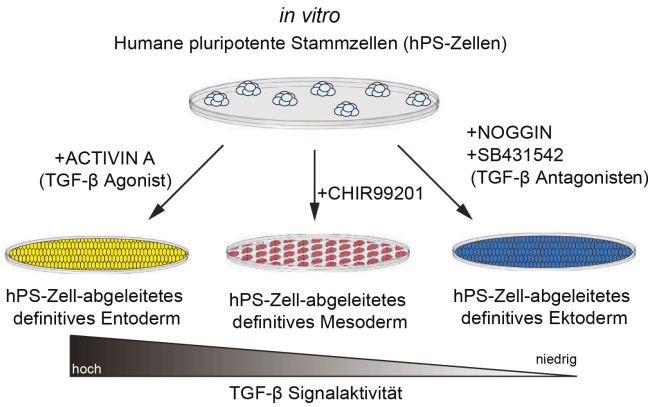
https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Abbildung 1: Bildung der drei Keimblätter

a



b



https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Ansammlungen aus epithelialen[4] sowie mesenchymalen Vorläuferzellen bilden, die sich als sogenannte dreidimensionale „Sphäroide“ von der Zellkulturschale absetzen (siehe Abbildung 2b). Diese werden im Anschluss in eine extrazelluläre Matrix wie z. B. Matrigel gegeben, welche die weitere Vermehrung und gerichtete Differenzierung in 3-D ermöglicht. Methoden zur Herstellung und Erhaltung gewebespezifischer Vorläuferzellen basieren auf bekannten Transkriptionsfaktoren, die bestimmte Populationen von Vorläuferzellen spezifisch kennzeichnen. Derartige Marker werden genutzt, um nach Bedingungen zu suchen, welche die Markerexpression verstärken und somit die gezielte Differenzierung zu einem gewünschten Zelltyp effizienter machen. Mit diesem Ansatz konnten die Signalwege identifiziert werden, durch deren Stimulierung in der Kulturschale beispielsweise Vorderdarm-Entoderm zu Vorläuferzellen der Lunge differenzierbar ist (siehe Abbildung 2c).

Im Anschluss an die Spezifizierung von Vorläuferzellen werden die entstehenden Organoide aus dem Nährmedium, welches die Vorläuferzellen induziert hat, in ein anderes Nährmedium versetzt, das nun die Vermehrung und den Erhalt der Vorläuferzellen gewährleistet. Dadurch wird ein kontinuierliches Wachstum des Organoids ermöglicht, welches Teile der Organentstehung in vivo widerspiegelt. Darmorganoide beispielsweise zeigen verschiedene Aspekte der fetalen Darmentstehung, einschließlich ihrer zelltypspezifischen Organisation und Morphogenese. Methoden zur Herstellung von Lungenorganoiden variieren untereinander stärker als die zur Herstellung von Darmorganoiden. Dies könnte auf grundlegende Unterschiede in der Spezifizierung von Vorläuferzellen der Lunge und des Darms hindeuten oder lediglich auf Unterschiede des Forschungsstandes bzw. der Präferenzen der Forschenden im jeweiligen Feld. Auch Lungenorganoide ähneln in ihrem Wachstum in der Kulturschale in vielerlei Hinsicht der fetalen Lungenentwicklung, beispielsweise hinsichtlich der zeitlichen Reihenfolge der Zelldifferenzierung. Desweiteren zeigen Lungenorganoide, wenn sie unter Bedingungen kultiviert werden, die eine Differenzierung ermöglichen, eine dem menschlichen Lungenepithel ähnliche Organisation.

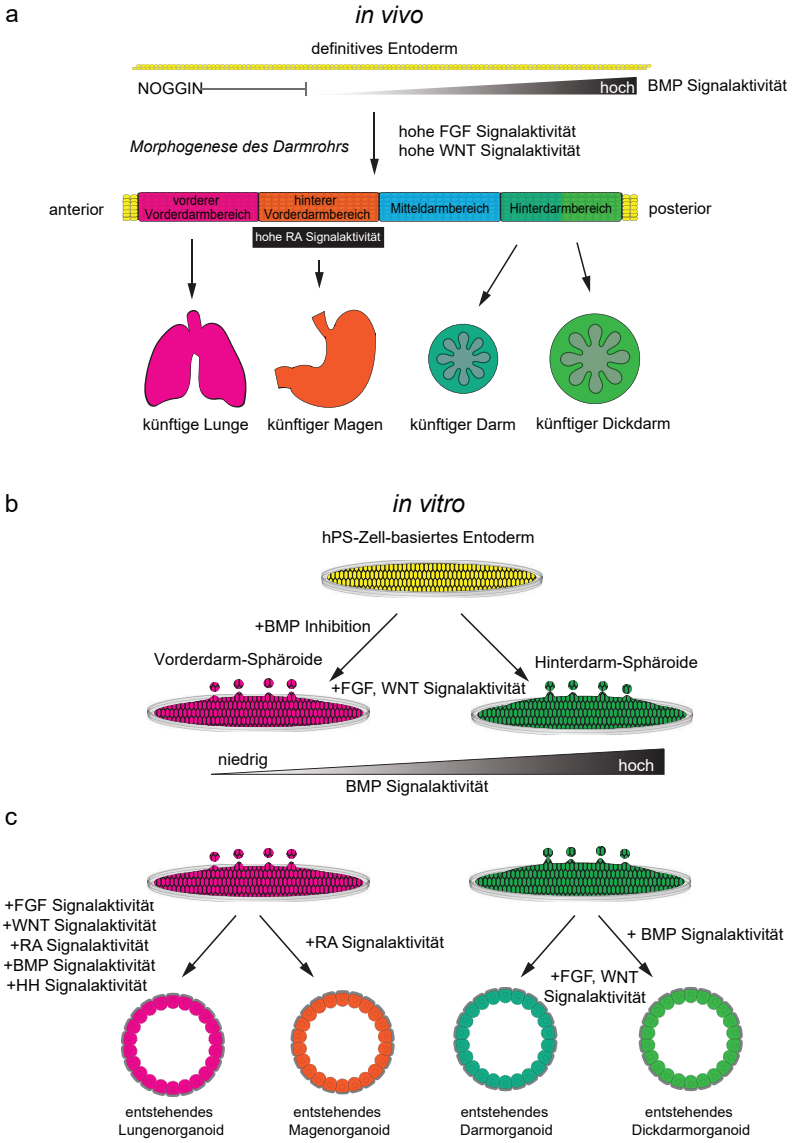
3.1.3 Strategien zur Verbesserung der Reife von Organoiden

Es gibt eine Vielzahl von Ansätzen, um die Reifung von Organoiden zu fördern. Der Reifungsprozess umfasst zusätzliche Strukturbildung mit Bereichen von differenzier-

4 Epithelzellen bauen das Epithel auf, also die ein- oder mehrzellige Zellschicht, die bei Vielzellern alle inneren und äußeren Körperoberflächen auskleidet und die aus Deckgewebe und Drüsengewebe besteht.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Abbildung 2: Strukturbildung des Entoderms



2a zeigt die natürliche Differenzierung des Entoderms in verschiedene Organe in Abhängigkeit von der Signalaktivität verschiedener zellulärer Wachstumssignale (NOGGIN, BMP, FGF, WNT, RA).

2b und c zeigen, wie durch gezielte Blockierung oder Aktivierung der beteiligten Signalwege Organoide in vitro hergestellt werden können, welche diese Organe nachbilden. Dies geschieht über den Zwischenschritt der Bildung von Vorderdarm- und Hinterdarm-Sphäroiden.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ten Zellen und Vorläuferzellen, einem erhöhten Anteil von differenzierten Zellen und einer höheren Funktionalität derselben. Der einfachste Ansatz besteht darin, den Organoiden Zeit für den Reifungsprozess zu lassen; Organoide besitzen eine inhärente Fähigkeit zur Reifung und zeigen, wenn sie ungestört in der Kulturschale gelassen werden, im Laufe der Zeit typischerweise eine höhere Komplexität und zunehmend Charakteristika früher fetaler Organentstehung. Dieses Entwicklungsvermögen ist jedoch begrenzt und Organoide weisen auch nach mehrmonatiger Kultivierung noch immer Transkriptions- und Proteomprofile auf, die eher fetalem als adultem Gewebe ähneln. Darüber hinaus entstehen mit zunehmendem Wachstum und höherer Komplexität Probleme der Verfügbarkeit von Nährstoffen und Sauerstoff, welche zum Absterben von Gewebe im Inneren des Organoids führen können.

Interessanterweise führt die ektopische[5] Transplantation von Organoiden in Versuchstiere (zum Beispiel unter die Nierenkapsel) zu einem Reifegrad, der den unter Kulturbedingungen in vitro weit übersteigt. Der höhere Reifegrad von transplantierten menschlichen Darm- und Lungenorganoiden zeigt sich beispielsweise in erhöhter zellulärer Differenzierung und Strukturbildung. Zudem werden die transplantierten Organoide durch die umliegenden Zellen mit Gefäßen versorgt, werden größer als in vitro und weisen eine höhere mesenchymale Diversität und Organisation auf. Welche Eigenschaften der In-vivo-Umgebung genau die Reifung der transplantierten Organoide fördern, ist noch nicht gänzlich bekannt. Das gemeinsame Auftreten von Vaskularisation (Neubildung kleiner Blutgefäße) und erhöhter mesenchymaler Komplexität im Zusammenhang mit Organoidreifung hat jedoch das Interesse an der Entwicklung von Kokultursystemen von hPS-Zell-basierten Organoiden und mesenchymalen sowie endothelialen Zellen geweckt. Derartige Systeme konnten nachweislich den Reifegrad von Hirn-, Leber-, Nieren- und Lungenorganoiden erhöhen. In hPS-Zell-basierten Nierenorganoiden konnten endogene, also aus dem Gewebe selbst entstammende, Endothelzellen nachgewiesen werden, was auf ein Potenzial zur eigenständigen Blutgefäßbildung hindeutet (siehe Gupta/Dilmen/Morizane, Kap. 3.6), welches auch andere hPS-Zell-basierte Organoide haben könnten. Alternative Ansätze komplexer, biotechnologisch hergestellter Gefäßnetzwerke zur Unterstützung des Wachstums und der Reifung von Organoiden sind ebenfalls auf dem Vormarsch.

Großes Interesse besteht zudem an der Entwicklung von Ansätzen des Bioengineering, die versuchen, physikalische und andere Kräfte nachzubilden, welche den Reifungsprozess während der Embryonalentwicklung vorantreiben (siehe Teriyapirom/Batista-Rocha/Koo, Kap. 3.3). Es ist jedoch nicht einfach, diese in einer Kultur-

5 Vorkommen an einer für das Gewebe untypischen Stelle.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

schale nachzuahmen. Mechanische Kräfte wie Spannungen und Starrheit der extrazellulären Matrix sind seit Langem als wesentliche Faktoren für die Differenzierung und das Verhalten von Zellen bekannt und lassen sich durch alternative Matrizes wie z. B. synthetische Hydrogelkompositionen beeinflussen, welche mehr Spielraum in Bezug auf die Zusammensetzung und Starrheit lassen. Zudem werden komplexe Wachstumsmatrizes entwickelt, welche eine räumliche und zeitliche Kontrolle über die Starrheit und Zusammensetzung des Substrats ermöglichen. Darüber hinaus wird an Mikrofluidikplattformen gearbeitet, die weitere physikalische Entwicklungssignale nachbilden und die Herstellung reproduzierbarer Organoidarchitekturen ermöglichen sollen.

Die beschriebenen Ansätze sind vielversprechend für die Reifung von hPS-Zell-basierten Organoiden in vitro und stark geprägt von unserem Verständnis der Faktoren, welche die Organreifung während der Embryonalentwicklung in vivo steuern. Die Nachahmung der Organreifung in der Kulturschale ist ein reduktiver Ansatz, der spannende Einsichten in die menschliche Entwicklung und Krankheitsmechanismen verspricht.

3.1.4 Gegenwärtige und künftige Anwendungsmöglichkeiten

Obgleich noch viel getan werden muss, um die Komplexität und Reproduzierbarkeit von hPS-Zell-basierten Organoidkulturen zu verbessern, liefern diese Modelle bereits jetzt Erkenntnisse für wichtige medizinische Forschungszweige, beispielsweise Wirt-Mikroben-Interaktionen, aufkommende virale Infektionen und die Versorgung Frühgeborener. So wurden beispielsweise Darmorganoide als Modell genutzt, um den Einfluss des Mikrobioms auf die fetale Entwicklung zu untersuchen. Die Ansiedlung mit Mikroben scheint die Reifung hPS-Zell-basierter Organoide zu fördern. Darmorganoide haben sich zudem als geeignetes Modell für die Untersuchung verbreiteter viraler und mikrobieller Infektionen erwiesen. Lungenorganoide werden als Modell für geläufige Atemwegsinfektionen genutzt. Anhand von Organoiden aus adulten Stammzellen lässt sich z. B. die Infektiosität neu auftretender Influenzastämme untersuchen. Dies legt nahe, dass auch hPS-Zell-basierte Lungenorganoide als erneuerbare Quelle von Atemwegsgewebe für die Modellierung von häufigen und neu auftretenden Atemwegsinfektionen von Nutzen sein könnten.

Aufgrund der Ähnlichkeit hPS-Zell-basierter Organoide mit fetalem Gewebe sind diese Organoide sehr gut zur Modellierung von Erkrankungen in Zusammenhang mit Frühgeburten geeignet. Besonders relevant sind hier Lungenorganoide, die dazu genutzt werden können, Moleküle und Wirkstoffe zu untersuchen, welche die Ent-

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

wicklung und Reifung des Lungengewebes beschleunigen. Auf diese Art könnten neue Therapieansätze für die Verbesserung der Lungenfunktion Frühgeborener entwickelt werden. Auch Darmorganoide bieten Anwendungsmöglichkeiten bei Krankheiten im Zusammenhang mit Frühgeburten und niedrigem Geburtsgewicht, insbesondere da ein Hauptproblem in diesen Fällen die Nährstoffversorgung ist. An primären Darmorganoiden von Mäusen konnte bereits die Nährstoffaufnahme nachgestellt werden; die Entwicklung analoger Methoden für menschliche Darmorganoide kann die Untersuchung der fetalen Nährstoffaufnahme ermöglichen sowie die Entwicklung von Therapieansätzen, welche die mit der Nährstoffaufnahme zusammenhängende Reifung beschleunigen.

3.1.5 Chancen und Herausforderungen

Organoide aus hPS-Zellen bieten ein großes Potenzial für die Untersuchung spezifischer Aspekte der humanen Embryonalentwicklung und menschlicher Erkrankungen. Gegenwärtig können hPS-Zell-basierte Organoide als hervorragende Modelle für die frühe fetale Entwicklung genutzt werden. Sie ermöglichen die Nachbildung angeborener Krankheiten und können zur Verbesserung der Frühgeborenenversorgung beitragen. Es wird hart daran gearbeitet, die Komplexität und den Reifegrad hPS-Zell-basierter Organoide zu erhöhen. Ziel dessen ist die Modellierung aller Stadien der Organentwicklung, vom fetalen Stadium über das erwachsene bis hin zu dem des Alters.

Eine bestehende Herausforderung für die Generierung von Organoiden ist der Zugang zu menschlichem (adultem sowie fetalem) Gewebe, welches der Maßstab für in vitro gezüchtete Organoide ist. Auch wenn die Erkenntnisse der Embryonalentwicklung in Modellorganismen zentral sind, werden in hPS-Zell-basierten Organoiden auch spezifisch menschliche Aspekte der Organentwicklung und -physiologie erkennbar. Daher müssen hPS-Zell-basierte Organoide sowohl mit fetalem als auch adultem Gewebe vom Menschen verglichen werden, um die Genauigkeit des Organoidsystems zu gewährleisten. Obgleich derartige Studien strengen regulatorischen und ethischen Richtlinien unterliegen und fetales Gewebe verwenden, das ansonsten verworfen werden würde, bleibt die Verwendung dieser Gewebe in den USA und in anderen Teilen der Welt ein polarisierendes Thema. Der Gebrauch fetalen Gewebes in der Forschung wird mit komplexen politischen und gesellschaftlichen Fragestellungen wie z. B. Abtreibung in Verbindung gebracht. Daher ist es von äußerster Wichtigkeit, dass Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Falschinformationen widersprechen, den gesellschaftlichen Nutzen ihrer Forschung an hPS-Zell-basierten Organoiden und feta-

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

lem Gewebe hervorheben und sich an der Entwicklung ethischer und regulatorischer Rahmenbedingungen beteiligen, welche die Fortsetzung solcher Forschungsvorhaben ermöglicht.

Es ist bemerkenswert, wie weit hPS-Zell-basierte Organoide in den ungefähr 20 Jahren seit der Gewinnung der ersten hPS-Zellen entwickelt werden konnten: von grundlegenden Entdeckungen, wie hPS-Zellen in spezifische Keimschichten differenziert werden können, über die Identifizierung bestimmter Signalwege, welche die Entstehung von Vorläuferzellen bestimmter Organe fördern, bis hin zur Schaffung von 3-D-Modellen der Organentwicklung und -funktion. Die zunehmende Komplexität und Wiedergabetreue von hPS-Zell-basierten Organoidmodellen lässt auf ein größeres Verständnis von Aspekten der menschlichen Embryonalentwicklung und menschlicher Erkrankungen hoffen, das zu einer besseren Gesundheit führen könnte.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Allison Lewis, Rashmiparvathi Keshara, Yung Hae Kim und Anne Grapin-Botton

3.2 Selbstorganisation von Organoiden aus Entodermzellen[6]

Zusammengefasst und aus dem Englischen übersetzt von Anja Pichl

Organoide sind dreidimensionale (3-D) biologische Systeme, die dafür verwendet werden, die Entwicklung, Homöostase (Aufrechterhaltung des Gleichgewichtszustandes durch innere Regulierungsvorgänge), Regeneration und Erkrankung von Organen in vitro zu modellieren; sie versprechen zudem therapeutischen Nutzen. Organoide spiegeln die Entwicklung in vivo wider und werden aus Gewebezellen (adulten Stammzellen) oder pluripotenten Stammzellen hergestellt. Die zu Beginn noch einheitlichen Ausgangszellen werden durch Signale aus dem Nährmedium und von individuellen Zellen zur Selbstorganisation angeregt, wobei die zunehmend differenzierten Zellen Strukturen bilden, die hinsichtlich ihrer Morphologie und oft auch Funktionalität dem Herkunftsgewebe ähneln. Organoide komplementieren herkömmliche zweidimensionale In-vitro-Kulturen und In-vivo-Tiermodelle der Entwicklung, insofern sie die experimentelle Kontrolle und Flexibilität von In-vitro-Methoden mit dem dreidimensionalen Kontext von In-vivo-Modellen verbinden, wobei zudem weniger ethische Einschränkungen bestehen als bei der Arbeit an Mensch oder Tier. Jedoch stehen wir bei der Verwendung von Organoiden noch ganz am Anfang des Verständnisses davon, wie externe Bedingungen und Signale zwischen einzelnen Zellen auf zellulärer Ebene das Auftreten von komplexen Strukturen fördern. In dieser Zusammenfassung stehen Organoide, die aus entodermalem[7] Gewebe gewonnen wurden, im Fokus, wie z. B. der Lunge und Luftröhre, Leber, Bauchspeicheldrüse, Speiseröhre, Prostata, Speicheldrüse, Blase, Schilddrüse, des Gallengangs, Darms, und Magens (siehe Abbildung 1). Diskutiert

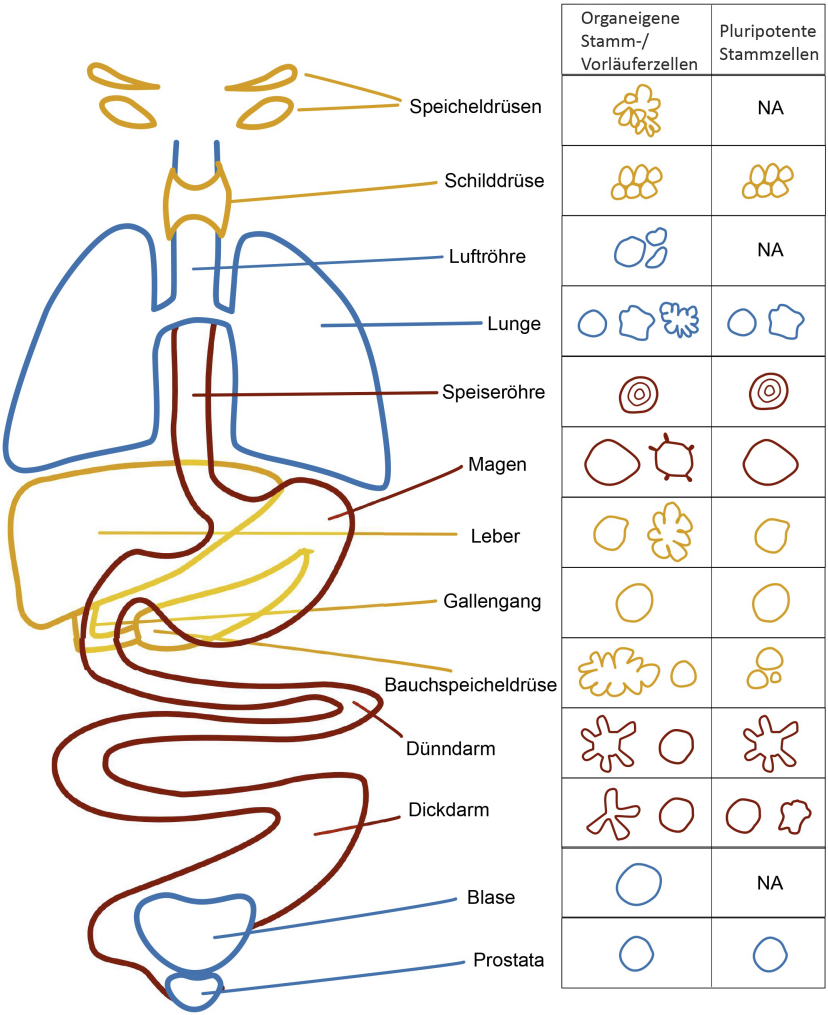
---

6 Dieser Beitrag ist eine deutsche Zusammenfassung des Review-Artikels „Self-organization of organoids from endoderm-derived cell" von Allison Lewis, Rashmiparvathi Keshara, Yung Hae Kim und Anne Grapin-Botton, der 2020 im *Journal of Molecular Medicine* erschienen ist und eine umfangreiche Darstellung des wissenschaftlichen Sachstands sowie der aktuellen Literatur zum Thema (Stand Sommer 2020) bietet.

7 Während der Embryonalentwicklung entstehen im Embryo die drei Keimschichten, auch Keimblätter genannt: Ektoderm (Außenschicht), Mesoderm (Mittelschicht) und Entoderm (Innenschicht). Jedes dieser Keimblätter bildet bestimmte Gewebe und Organe aus.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Abbildung 1: Entodermbasierte Organoide



werden insbesondere die Ausgangsbedingungen der Zellen, Signalmechanismen und externe Kulturmedien, die die Entstehung von komplexer Selbstorganisation ermöglichen. Bahnbrechende Studien zu Organoidsystemen sowohl aus embryonalen als auch adulten Stammzellen haben den Weg für viele andere Studien geebnet, welche die Selbstorganisation von komplexen Strukturen durch die Bestandteile des Kultur-

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

mediums erforschen und dabei das Wissen über Signalwege in der Entwicklung und Homöostase einbeziehen.

3.2.1 Selbstorganisation

Selbstorganisation ist im Allgemeinen ein Prozess, bei dem lokale Interaktionen zwischen Teilen eines zunächst ungeordneten Systems zur Bildung von komplexeren Strukturen (Strukturen höherer Ordnung) führen. Dieses Konzept, das in der Physik, der Verhaltensforschung bei Tieren, der Biologie und den Sozialwissenschaften Anwendung findet, wird häufig auch Organoiden zugeschrieben und kann diesbezüglich folgendermaßen reformuliert werden: Selbstorganisation ist ein Prozess, bei dem lokale Interaktionen zwischen Zellen, die zunächst ungeordnet sind, zur Entstehung von Mustern und Funktionen in komplexeren Strukturen, den Organoiden, führen (siehe auch Fagan, Kap. 4, für eine philosophische Diskussion des Konzepts der Selbstorganisation im Kontext der Organoidforschung). Diese Organisation wird weder von einer einzelnen Zelle noch durch externe Kontrolle vorangetrieben. Es wird angenommen, dass die Selbstorganisation Einfluss auf alle Komponenten bzw. Zellen des Systems ausübt. Dieser Einfluss macht das System robust gegenüber Störungen und ermöglicht die Aufrechterhaltung der Homöostase und Regeneration. Die Selbstorganisation kann jedoch durch die Wahl bestimmter Rahmenbedingungen beeinflusst werden, was meist durch eine Kontrolle der Bestandteile der Kulturmedien durch die Forschenden geschieht. Aber auch die intrinsischen Eigenschaften der Ausgangszellen steuern den Prozess. Eine weitere Kontrollebene kann durch die Beeinflussung der räumlichen Voraussetzungen und die Verwendung verschiedener Zellumgebungen wie Matrigel oder ähnlicher Alternativen erreicht werden. So kann z. B. die Entwicklung zweier Arten von Organoiden wie Vorder- und Mitteldarmorganoide und ihr Nebeneinanderplatzieren zur Bildung einer neuen, selbstorganisierten Struktur an der Schnittstelle führen, wodurch die Leber, Bauchspeicheldrüse und Galle betreffende Region gebildet wird. Im Folgenden werden aus dem Entoderm gewonnene Organoidsysteme vorgestellt und Fragen diskutiert, die für das gesamte Feld der Organoidforschung relevant sind: Welche Zelltypen haben die Fähigkeit zur Selbstorganisation? Welcher Austausch von Signalen zwischen Zellen und welches Ausmaß an Interaktionen sind notwendig, um die Selbstorganisation zu initiieren und den Prozess weiterzuentwickeln? Welche Art von externen Kontrollen erleichtern die Selbstorganisation von Organoiden?

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

3.2.2 Die zunächst ungeordneten Zellen

Wichtig für das Verständnis der Selbstorganisation ist eine gute Beschreibung der ursprünglichen Bestandteile des Systems, der Zellen. Die Ausgangszellen, aus denen entodermale Organoide entstehen können, sind sehr verschieden. Dabei kann es sich um Stammzellen oder Vorläuferzellen aus adulten oder fetalen Organen handeln oder um pluripotente Stammzellen, die in vitro die Identität spezifischer Zellen aus entodermalen Organen erlangen können. In einigen Fällen sind Primärzellen mit der – inhärenten oder erst in vitro aufgetretenen – Fähigkeit zur Proliferation (Wucherung des Gewebes durch Zellvermehrung) zur Herstellung von Organoiden verwendet worden. Faszinierend ist, dass aus ihrem Zellverband gelöste Einzelzellen, entweder für sich oder als neu zusammengesetzte Gruppe, miteinander interagieren und so Gewebe- oder organähnliche Strukturen bilden können. Dies übersteigt bei Weitem die Fähigkeit einer herkömmlichen Gewebeprobe (Explantat) unter Kulturbedingungen erhalten zu werden.

Organoide aus adulten Stammzellen, Vorläuferzellen oder jeglichem Zelltyp mit Proliferationspotenzial

Das am ausführlichsten untersuchte Organoidsystem auf Basis adulter Stammzellen und Vorläuferzellen sind Darmorganoide, die entweder aus bestimmten adulten Stammzellen des Darms oder aus ganzen Darmkrypten (in Einstülpungen der Dünndarmschleimhaut sitzendes Drüsengewebe, welches Stammzellen besitzt) in vitro gebildet werden. Viele Organoide können aus einer einzigen Zelle gebildet werden, wenn von primären Zellen ausgegangen wird, aber die Wahrscheinlichkeit der Bildung von Organoiden steigt, wenn zwei oder mehr Zellen zusammen kultiviert werden. In der Regel sind einzelne Zellen, wenn sie gerade aus dem Gewebe isoliert wurden, zunächst bei der Bildung von Organoiden ineffizient und werden erst später potent. Darüber hinaus ist für die Bildung von Organoiden bei einigen Organen das Vorhandensein anderer Zelltypen erforderlich. Wenn sich das System nur aus einer Zelle entwickelt, entstehen weitere Komponenten im System, indem sich diese und ihre Tochterzellen teilen. Dies unterscheidet Organoide von vielen anderen selbstorganisierten Systemen wie z. B. Vogelschwärmen, bei denen die Anzahl der Komponenten im System stabil bleibt. Darüber hinaus werden die Zellen in einigen Organoidsystemen so vermehrt, dass die Tochterzellen in einem ähnlichen Zustand verbleiben, während in anderen Systemen Asymmetrien mit Tochterzellen auftreten, die ganz unterschiedliche Eigenschaften haben. Die Bedingungen für die Entstehung von Asymmetrien sind ein spannendes Forschungsgebiet.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Organoide aus pluripotenten Stammzellen

Entodermale Organoide aus pluripotenten Stammzellen werden in der Regel nach einer von Jason Spence (siehe Frum/Spence, Kap. 3.1) entwickelten Methode hergestellt, die sich von Methoden zur Herstellung von Organoiden aus anderen Keimschichten wie z. B. Hirn- oder Nierenorganoiden, unterscheidet. Statt ganze Aggregate von humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) als Ausgangsbasis zu nehmen und diese zur Differenzierung zu bewegen, werden die humanen pluripotenten Stammzellen (hPS-Zellen) zunächst einzeln in vitro kultiviert und ihre Differenzierung durch Signalmoleküle gesteuert. Nach einiger Zeit bilden sich 3-D-Kugeln aus Hinterdarmzellen in einem bislang noch nicht verstandenen Selbstorganisationsprozess. Werden diese Kugeln in Matrigel versetzt, entwickeln sie sich zu Darmorganoiden, die sowohl das Darmepithel (die Darmschleimhaut) als auch seine mesenchymale (aus Bindegewebe bestehende) Umgebung umfassen, mit villusartigen Bereichen (Ausstülpungen, wie sie typischerweise auf Zellen der Darmschleimhaut zu finden sind), die sich aus zum Darm gehörenden Stammzellen und allen dazugehörigen differenzierten Zelltypen zusammensetzen. Im Gegensatz zu aus Darmkrypten stammenden Organoiden enthalten diese hPS-Zell-abgeleiteten Organoidkulturen mit den erwähnten Bindegewebszellen auch Zellen mesodermalen Ursprungs. Organoide mit Bindegewebszellen sind potenziell Modellsysteme zum Verständnis von Interaktionen zwischen Epithel und Bindegewebe während der Organogenese, von Zellspezifizierungen sowie der Bestimmung der Gewebenische; dennoch scheint das Bindegewebe zur Bildung von Organoiden nicht erforderlich zu sein. Für andere Organoide können hPS-Zellen in 2-D in gewebespezifische (z. B. pankreatische) Vorläuferzellen differenziert und dann isolierte Zellen oder kleine Zellgruppen in Matrigel eingebettet und expandiert werden. Es gibt noch weitere Methoden zur Herstellung entodermstämmiger Organoide, beispielsweise die Herstellung entodermaler oder gewebespezifischer Zellen in 2-D und deren Kokultivierung mit gewebeeigenen mesenchymalen oder epithelialen Zellen. Für einige Organoide werden hPS-Zellen als 3-D-Aggregate kultiviert, sodass sie embryoide Körper („embryoid bodies“) bilden. Für Organoide der Speiseröhre konnte die Entstehung eines ausgeprägten, differenzierten Epithels aus ungeordneten embryoiden Körpern gezeigt werden. Diese Aufzählung zeigt, dass aus hPS-Zellen gewonnenes Entoderm in viele Gewebe direkt differenziert werden kann, auch wenn die methodischen Prinzipien je nach Lehrmeinung variieren.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

3.2.3 Welche Art von Ordnung entsteht?

Entstehung räumlicher Ordnung

Systeme werden als „emergent“ bezeichnet, wenn ihre Bestandteile bestimmte Eigenschaften haben, die die einzelnen Teile an sich nicht aufweisen. In diesem Sinn weisen Organoide emergente räumliche Organisationen auf wie z. B. auch Fisch- oder Vogelschwärme. Die meisten entodermalen Organoide bilden ein kugelförmiges Lumen (inneren Hohlraum), wobei die Struktur des auskleidenden Epithels unterschiedlich sein kann. Wichtig ist, dass diese unterschiedlichen Arten von Lumina In-vitro-Phänomene sind, die der Verschiedenheit der Lumina (und sie auskleidender Epithelzellen) in den verschiedenen Organen entsprechen. Warum Organoide solche verschiedenen Lumina bilden, muss noch erforscht werden. Die Lumenbildung ist ein Selbstorganisationsverhalten, da Zellen dies kollektiv, aber nicht einzeln tun.

Verästelungen oder Falten sind eine weitere Art der Struktur, die sich in Organoiden u. a. von Darm, Pankreas und Lunge beobachten lässt. So bilden beispielsweise differenzierte Darmorganoide faltenförmige Krypten zusammen mit Drüsenzellen (Panethzellen). Letztere zeigen sich noch vor den morphologischen Veränderungen, weshalb die Falten als Folge der Differenzierung betrachtet werden. Die Faltenbildung bei Organoiden bedarf jedoch noch genauerer Untersuchung. Experimente mit Hirnorganoiden legen nahe, dass das Zusammenspiel zwischen materiellen Eigenschaften des Organoids und der Umgebung, in der es heranwächst, ein entscheidender Faktor bei der Faltenbildung ist. Ein wichtiger Unterschied zwischen Organoiden und Organen in vivo liegt in der begrenzten Komplexität von Formen und deren gewöhnlich von allen Seiten gleichbleibender (isotroper) Natur. So bilden die meisten Darmorganoide bis auf wenige Ausnahmen Kugeln statt Röhren, die sich normalerweise im Darm finden. Durch das Zusammenfügen von Organoiden lassen sich, wie eingangs erwähnt, auch komplexere, nicht isotrope Formen entwickeln.

Entstehung der Differenzierung

Zusätzlich zur Morphogenese (Gestaltbildung) entstehen häufig neue Zelltypen in Organoiden. Die Differenzierung von Organoiden hängt weitgehend vom Potenzial der initial verwendeten Zellen sowie von der Zusammensetzung des Mediums ab. Diese Kulturmedien zu bestimmen ist ein wesentlicher Fokus der Organoidforschung. Sehr häufig werden die Medien so zusammengesetzt, dass sie entweder den noch undifferenzierten, teilungsfähigen Zustand einer Vorläuferzelle erhalten oder die Differenzierung vorantreiben. Diese unterschiedlichen Medien können zudem nacheinander eingesetzt werden, sodass zunächst das Wachstum des Organoids gefördert

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

und dann seine Differenzierung kontrolliert wird. Wenn gewebespezifische Stamm- bzw. Vorläuferzellen verwendet werden, entsprechen die differenzierten Zelltypen weitgehend denen des ursprünglichen Organs, auch wenn die Relationen nicht immer übereinstimmen und manche Zelltypen (z. B. endokrine Zellen in Darm, Lunge und Prostata) schwer zu erhalten sind. Auch die Kombination verschiedener Zelltypen in einem einzelnen Organoid bleibt hinsichtlich einiger Organe, wie z. B. der Leber, eine Herausforderung. Einen Überblick über die Differenzierung in verschiedenen entodermalen Organoidsystemen bietet Abbildung 1.

Bei Organoiden auf Basis pluripotenter Zellen stellt sich das Problem des Auftretens „unerwünschter" Zelltypen, das bisher noch unzureichend untersucht ist und durch die Verwendung der Einzelzellanalyse[8] besser erforscht werden kann.

Entstehung funktionaler Eigenschaften

Organoide werden häufig in der Hoffnung hergestellt, dass sie als Modelle von Organfunktionen und ihrer krankheitsbedingten Beeinträchtigungen fungieren; daher ist das Auftreten emergenter funktionaler Eigenschaften ein wichtiges Merkmal. Bisher sind nur wenige Funktionen untersucht worden, z. B. die Pumpfunktion in Organioden des Darms, der Lunge, des Pankreas und Gallengangs und ihre Beeinträchtigung bei zystischer Fibrose. Viele weitere Funktionen müssen noch erforscht werden. Wichtig ist zudem der Vergleich mit der Organfunktion in vivo, um die Limitationen der Modelle einschätzen zu können. Insbesondere bei Organoiden auf Basis von hPS-Zellen wird der Differenzierungsprozess, der im Körper neun Monate dauert (Embryonalentwicklung in der Schwangerschaft), in vitro in wenigen Wochen rekapituliert, auch wenn eine Kultivierung über Monate inzwischen möglich wird. Ob der Prozess in vitro beschleunigt abläuft oder die Zellen ihrem natürlichen Rhythmus folgen und frühe fetale Zellen bleiben, ist eine Frage, die gerade erst von der Forschung untersucht wird.

Entstehung von Organbereichen

Bei Organoiden, die eine komplexe Organisation erlangen, lässt sich beobachten, dass Organbereiche in einer bestimmten räumlichen Anordnung in Mustern entstehen, die an die in vivo beobachteten erinnern; z. B. bilden sich Krypten, die Stammzellen

8 Siehe hierzu Walter/Schickl (2019): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Kostenlos abrufbar unter: https://www.gentechnologiebericht.de/fileadmin/user_upload/Webseitendateien/Dokumente/BBAW_Einzelzellanalyse_A5_PDF-A1-b.pdf [14.07.2020].

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

beherbergen, in Darmorganoiden, und Gruben mit Grubenzellen entwickeln sich in Magenorganoiden. Diese Prozesse können lokale Signalaktivitäten kombinieren, aber auch aus der Neuordnung von Zellen und Wechselwirkungen zwischen Zellen und dem sie umgebenden Gewebe resultieren. Ein verstärkter Einsatz von Live-Bildgebungsverfahren verspricht hierüber Aufklärung.

3.2.4 Austausch von Signalen zwischen Zellen und Ausmaß der Interaktionen

Ein wichtiges Prinzip der Selbstorganisation ist der Austausch von Informationen zwischen den Bestandteilen eines Systems. Kürzlich durchgeführte Experimente mit Darmorganoiden haben Licht auf die Signale geworfen, die Zellen nach Auflösung des Gewebes in Einzelzellen zur Selbstorganisation untereinander austauschen. Es wurde gezeigt, dass Drüsenzellen essenzielle Nischensignale für die Selbstorganisation von Krypten und Zotten bereitstellen, sowohl in vivo als auch in vitro. Wie oben erwähnt, können in vielen Systemen auch einzelne Zellen Organoide bilden, doch dies spricht nicht gegen die Wichtigkeit von Kooperation und Kommunikation zwischen Zellen. Bestandteile des Kulturmediums können den für die Selbstorganisation erforderlichen Bedarf an Signalaustausch ersetzen, indem sie Signale nachahmen, die normalerweise durch andere Zellen bereitgestellt werden. Für manche Organe kann auch die Zugabe von Nicht-Epithelzellen das Wachstum von Organoiden aus einzelnen Epithelzellen ermöglichen.

3.2.5 Positive und negative Rückkopplungsschleifen

Es ist noch ein weiter Weg von den wenigen Signalen, von denen wir wissen, dass sie zwischen Zellen ausgetauscht werden, zu einem Verständnis von Selbstorganisation und Emergenz (Auftreten neuer Eigenschaften durch Zusammenwirkung) in Organoiden. Von anderen Systemen, an denen Emergenz untersucht worden ist, lässt sich viel lernen, beispielsweise dass das bloße Vorhandensein von Interaktionen zwischen Zellen nicht ausreicht, um emergentes Verhalten zu garantieren; viele der Interaktionen könnten vernachlässigbar oder irrelevant sein, z. B. indem sie einander aufheben oder das Auftreten interessanten Verhaltens verhindern. Dementsprechend ist nicht die bloße Anzahl von Verbindungen zwischen Bestandteilen entscheidend, sondern wie diese Verbindungen organisiert sind. Eine hierarchische Organisation kann beispielsweise emergentes Verhalten hervorrufen. Ein verbreitetes Merkmal emergenter Systeme ist die Präsenz positiver und negativer Rückkopplungsschleifen. Bei einer positiven Rückkoppelung verstärkt ein Effekt sich selbst. Bei einer negativen Rückkoppelung

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

hemmt der Effekt die ursprüngliche Reaktion. Im Allgemeinen stabilisieren negative Rückkopplungen Strukturen, wohingegen positive Rückkopplungen Veränderung begünstigen. In manchen Fällen muss das System eine bestimmte Stufe an Diversität, Organisation und Verbundenheit erreichen, bevor emergentes Verhalten in Erscheinung tritt. Von anderen Systemen ist auch bekannt, dass das Signal, das emergentes Verhalten auslöst, extern oder auch „noise“[9] sein kann. Entsprechende theoretische Überlegungen sind wichtig für das Verständnis externer Kontrolle, beispielsweise in Form der Komponenten des Mediums und der Dauer der Exposition mit diesen Komponenten, um die Reaktion des Organoids zu steuern und reproduzierbarer zu machen.

3.2.6 Externe Kontrolle

Zellen in Organoiden reagieren nicht nur auf Signale, sondern erzeugen und verbreiten auch Signale, sowohl autonome als auch nicht-autonome. Während des Selbstorganisationsprozesses passen sich Zellen selektiv an die verfügbaren Signale an, die im Kulturmedium bereitgestellt werden. Die Mehrzahl der Kulturmedien für entodermale Organoide sind Medien, die Basisnährstoffe für den Zellerhalt in der Kultur liefern. In den meisten organoiden Systemen werden verschiedene Medien verwendet, um nacheinander die Proliferation und anschließend die Differenzierung zu fördern.

Organoide Kulturmedien bieten eine Auswahl an Signalmolekülen, und die Zellen in Organoiden nutzen diese je nach Bedarf während des Selbstorganisationsprozesses. Es wäre faszinierend zu untersuchen, wie diese homogenen Medienbestandteile selektiv von mehreren Zellen genutzt werden, um heterogene Zelltypen sowie eine variable Morphologie zu erzeugen.

Neben der Kontrolle durch das Medium und die Matrix bieten die jüngsten Entwicklungen von Organ-on-a-Chip-Systemen Plattformen, die sich auf die Erzeugung und Nutzung von Organoiden auswirken. Diese Systeme machen die Herstellung von Organoiden mit geringerer Größenvariabilität und den Einbau von Anzeigen für Funktionstests möglich, und sind nützliche Hilfsmittel für Medikamentenscreenings und Krankheitsmodellierung. Darüber hinaus werden ganze Body-on-a-Chip-Systeme etabliert, bei denen mehrere unterschiedliche Organoide in einem einzigen System zur Untersuchung der Wechselwirkungen und der Physiologie des gesamten Körpers miteinander verbunden werden.

9 Als Hintergrundrauschen oder Störgeräusche („noise“) bezeichnet man in der Wissenschaft unspezifische Signale, die herausgefiltert werden müssen, um relevante Signale erkennen zu können.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

3.2.7 Schlussfolgerung und Ausblick

In den letzten 10 Jahren sind Organoidsysteme für die meisten entodermalen Organe und verfeinerte Methoden für besser reproduzierbare Systeme entwickelt worden. In den kommenden Jahren wird die Entwicklung einer den körpereigenen Organen ähnlicheren Architektur sowie die Eingliederung verschiedener Zelltypen – einschließlich der Gefäße – und von automatisierten Kultursystemen erwartet. Gleichzeitig ist ein umfassender Vergleich mit körpereigenen Organen notwendig, um die Aussagekraft und Bedeutung der Modelle und ihre Grenzen zu untersuchen. Dies sollte es dem Forschungsfeld ermöglichen, vom Bau von Systemen zu deren Nutzung überzugehen und auch neue Entdeckungen zu machen, anstatt bereits in vivo gemachte Beobachtungen wiederzuentdecken. Zusätzlich zur Bereitstellung von Organmodellen, die untersucht werden können, wird davon ausgegangen, dass Organoide auch von Nutzen sein werden, um die Mechanismen, die die Selbstorganisation von Organen ermöglichen, zu untersuchen. Selbstorganisierte Systeme in der biologischen und nicht-biologischen Welt können hierfür eine große Inspirationsquelle sein.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Isaree Teriyapirom, Andreia S. Batista-Rocha und Bon-Kyoung Koo

3.3 Genetic Engineering von Organoiden[10]

Zusammengefasst und aus dem Englischen übersetzt von Lilian Marx-Stölting, Sandra Pilat-Carotta und Aileen-Diane Bamford

Seit ihrer Entwicklung haben sich Organoide rasch zu einem beliebten Modell zur Erforschung von Krankheiten sowie von Aufbau und Reparatur von Organen etabliert (siehe auch Einleitung, Kap. 2.1). 3-D-Organoide stellen ein wesentlich physiologischeres Modell als die bisher hauptsächlich verwendete zweidimensionale Zellkultur dar, und sind gleichzeitig weniger zeitaufwendig und ethisch vertretbarer als Tiermodelle. Um die Entwicklung von Krankheiten wie Krebs besser studieren und nachvollziehen zu können, werden Organoide genetisch verändert. Dabei werden spezifische Genmutationen in Organoide eingebracht und Genomsequenzen repariert, verändert oder blockiert. Dadurch ermöglichen so veränderte Organoide neben der Erforschung von Krankheiten auch Screenings des gesamten Genoms und die Generierung von Reporterorganoiden,[11] bis hin zur personalisierten Medizin. Somit etabliert sich gerade ein neues Forschungsfeld mit enormer Bedeutung sowohl für die Grundlagenforschung als auch für die angewandte klinische Forschung: die Organoidgenetik („organoid genetics“).

Es gibt derzeit verschiedene Methoden des Genetic Engineering, die in Organoiden verwendet werden können, um eine spezifische Veränderung von DNA-Sequenzen zu erzielen. Wenn solche Änderungen in einer ein Protein kodierenden Sequenz erfolgen, können sie dieses Protein gezielt verändern und in Folge Aufschluss über dessen biologische Funktion in der Zelle oder im Zellverband geben. Dazu müssen die genetischen

10 Dieser Beitrag ist eine deutsche Zusammenfassung des Review-Artikels „Genetic engineering in organoids“ von Isaree Teriyapirom, Andreia S. Batista-Rocha und Bon-Kyoung Koo, der 2020 im *Journal of Molecular Medicine* erschienen ist und eine umfangreiche Darstellung des wissenschaftlichen Sachstands sowie der aktuellen Literatur zum Thema (Stand Frühjahr 2020) bietet.

11 Reporterorganoide erlauben es, mittels eingefügten Fluoreszenzproteinen oder Enzymen, die ein sichtbares oder messbares Signal erzeugen, die An- oder Abschaltung des gewünschten Gens zu verfolgen.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Werkzeuge jedoch erst einmal in die Zielzellen eingeschleust werden; dieser Vorgang wird als „Delivery“ bezeichnet.

3.3.1 Delivery-Methoden

In der Organoidforschung wurden bislang vor allem zwei Methoden zur Einführung genetischer Komponenten in Organoide eingesetzt: virale und nicht-virale Methoden (siehe Abbildung 1). Beide Vorgehensweisen haben Vor- und Nachteile, sodass bei der Wahl der Methode die Eigenschaften der Zielzelle, die Größe des DNA-Fragments sowie die nötige Dauer der Genexpression berücksichtigt werden müssen.

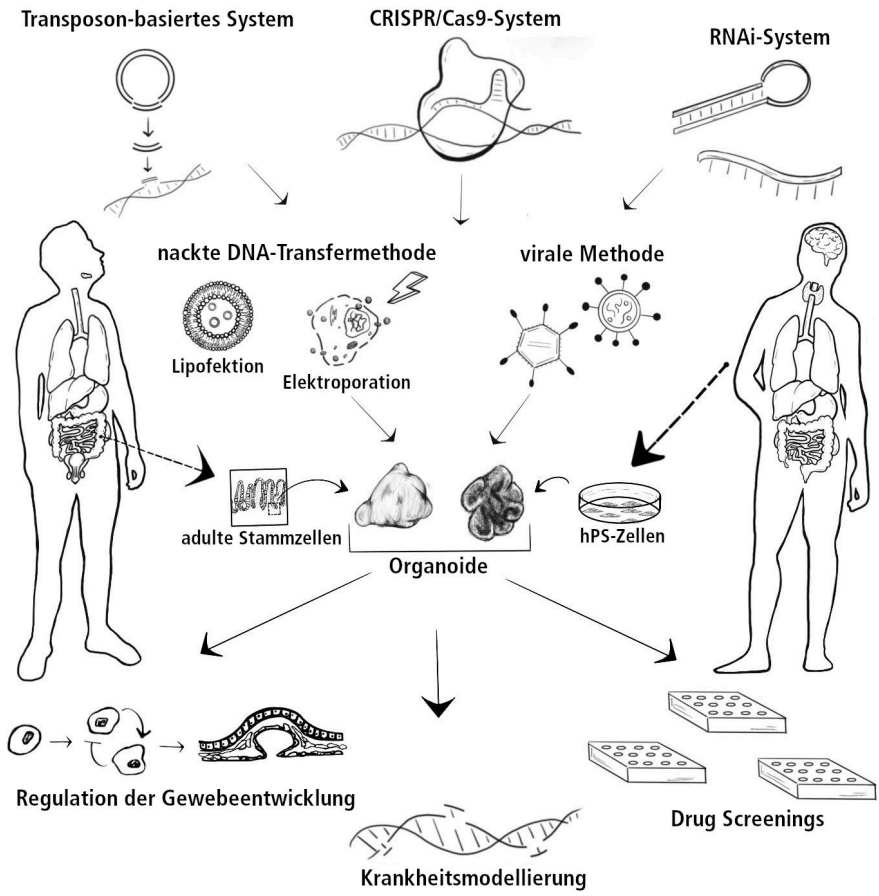
Bei den viralen Methoden werden bestimmte Viren (etwa Retroviren, Lentiviren oder Adenoviren) gentechnisch soweit verändert, dass sie eine künstlich eingefügte DNA- oder RNA-Sequenz[12] in die Zellen einschleusen, gleichzeitig aber ihre Fähigkeit behalten, Zellen zu infizieren. Bei der Verwendung von Retro- und Lentiviren kommt eine stabile Integration der fremden Gensequenzen ins Genom zustande, wodurch die Mutation zuverlässig auch an die Nachkommen der Zelle vererbt wird. Retroviren sind auf Hilfe durch den Zellzyklus der Wirtszelle angewiesen, um ihre genetische Information stabil in das Genom integrieren zu können, weshalb sie keine terminal differenzierten, sich nicht mehr teilende Zellen infizieren können. Außerdem wird eine relativ große Menge an Viren für eine Infektion mit Retroviren benötigt, was zu einer Immunreaktion des Wirts führen kann, die die Effizienz der Genomintegration mitunter verringert. Auf Lentiviren treffen diese Einschränkungen nicht zu, weshalb sie häufig genutzt werden, um Mutationen in Immunzellen oder Zellen, die sich nicht mehr teilen, zu bringen. Allerdings erfolgt die Integration sowohl bei Retro- als auch bei Lentiviren bevorzugt an transkriptionell aktiven Stellen im Genom, an denen vermehrt Gene abgelesen werden, was wiederum die Genexpression der Wirtsgene negativ beeinflussen kann. Darüber hinaus können beide viralen Vektoren nur DNA-Abschnitte übertragen, die eine bestimmte Größe (8kb/8000 Basen) nicht überschreiten: Dies ist für viele Experimente ausreichend, aber nicht für alle.

Die adenovirale Methode umgeht die dauerhafte Integration der Fremd-DNA, indem die eingebrachte Erbinformation in der Zielzelle als Episom (ein zusätzlich zu den Chromosomen vorliegendes ringförmiges DNA-Molekül) bestehen bleibt. Adenovirale

12 „RNA“ steht für Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure) und ist ein einsträngiges Makromolekül, welches im Zellkern und im Zytoplasma von Zellen vorkommt und eine wichtige Rolle bei der Proteinbiosynthese spielt, also bei der Umsetzung genetischer Informationen in Proteine, deren Bauanleitung die sogenannte mRNA (messenger-RNA oder Boten-RNA) liefert. Darüber hinaus können weitere RNAs auch an der Regulierung der Genexpression beteiligt sein.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Abbildung 1: Methoden zur Erzeugung von Organoiden und Genetic Engineering mit ihren Anwendungsmöglichkeiten



Organoide können entweder aus adulten Stammzellen oder pluripotenten Stammzellen (hPS-Zellen) erzeugt werden. Die verschiedenen Organe, die in den menschlichen Figuren dargestellt sind, repräsentieren die Arten von Organoiden, die mit adulten Stammzellen bzw. hPS-Zellen erzeugt wurden. Organoide können mit verschiedenen Genetic-Engineering-Methoden wie CRISPR/Cas9, Transposon-basierten Systemen oder RNA-Interferenz (RNAi) modifiziert werden. Diese Werkzeuge können den Organoiden mit nicht-viralen Ansätzen wie Lipofektion oder Elektroporation oder mit einem viralen Ansatz unter Verwendung von Retrovirus, Lentivirus oder Adenovirus zugeführt werden. Die genetisch modifizierten Organoide können für verschiedene Anwendungen weiter genutzt werden, z. B. für die Modellierung der biologischen Entwicklung und von Krankheiten und für das Screening von Medikamenten für die Präzisionsmedizin.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Einbringung funktioniert sowohl in sich teilenden als auch in sich nicht teilenden Zellen. Allerdings kann die mangelnde Integration ins Genom auch dazu führen, dass das eingeführte Gen während der folgenden Zellteilungen wieder verloren geht. Die Expression eines auf diese Weise in ein erwachsenes Tier eingebrachten Transgens wurde nur zwischen 5 und maximal 20 Tagen nach der adenoviralen Infektion nachgewiesen.

Alternativ zu viralen Methoden kann auch sogenannte „nackte" DNA ohne viralen Vektor verwendet werden, die in der Regel entweder durch Elektroporation oder Lipofektion in die Zellen eingebracht wird. Elektroporation verursacht durch elektrische Impulse vorübergehend kleine Öffnungen in der Zellmembran, durch die die Fremd-DNA eindringen kann. Diese Methode ist prinzipiell für jeden Zelltyp und sogar für lebendige Organismen geeignet und ermöglicht auch das Einbringen größerer DNA-Abschnitte. Allerdings benötigt man hierfür ein spezielles Gerät und viele Pilotversuche, um die optimalen Parameter für den Transfer zu identifizieren, da diese für jedes Gerät und jeden Zelltyp variieren können. Die Lipofektion hingegen nutzt Lipide oder ähnliche Moleküle, die Liposomen – kleine, mit Flüssigkeit gefüllte Vesikel – bilden, und darin DNA einkapseln. Die Liposomen können mit Zellmembranen verschmelzen und so die eingekapselte DNA in die Zelle einschleusen. Diese Methode ist relativ einfach und ebenfalls in vielen Zelltypen effizient einsetzbar. Die Expression der auf diese Weise eingebrachten Transgene ist in der Regel nur vorübergehend (transient), außerdem kann die Lipofektion das Überleben der Zellen beeinträchtigen.

3.3.2 Werkzeuge für Genetic Engineering

In der Organoidgenetik werden verschiedene Methoden genutzt, um Gene zu verändern, also Genetic Engineering zu erreichen. Dazu zählen RNA-Interferenz (RNAi), eine auf der Expression bestimmter RNAs beruhende Methode, die Verwendung von Retro-/Lentiviren, Transposons (springende Gene) und das CRISPR/Cas9-System[13] (auch „Genschere"/Genomchirurgie). Jede Methode hat ihre Vor- und Nachteile, auf die hier nicht im Detail eingegangen werden kann.[14] Der Fokus dieser Zusammenfassung

13 „CRISPR" steht für: Clustered regularly interspaced short palindromic repeats. „Cas" steht für CRISPR-associated. Eine Beschreibung des Verfahrens folgt im Text.

14 Für mehr Informationen zu den Methoden, die bei Organoiden eingesetzt werden, siehe den Orignalbeitrag (Teriyapirom et al., 2020). Für eine Übersicht verschiedener Methoden des Genome-Editings siehe etwa Khan, S. H. (2019): Genome-editing technologies: Concept, pros, and cons of various genome-editing techniques and bioethical concerns for clinical application. In: Molecular Therapy Nucleic Acids 16: 326–334.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

liegt auf der RNAi-Methode, der CRISPR/Cas9-Methode, der Verwendung von Retro- und Lentiviren sowie Transposons. Das RNAi-System schleust kurze, synthetisierte RNA-Abschnitte in die Zelle ein, die dann ein komplementäres Paar mit der mRNA des Zielgenes bilden und so deren Abbau verursachen oder die Translation in ein funktionelles Protein verhindern. Diese Methode ist in allen Säugetierzellen effektiv, und benötigt keine vorausgehende genetische Manipulation. Die RNAi-Technologie kann allerdings nur für Knock-downs, also die Ausschaltung von Genen, verwendet werden. Transposons wie das „PiggyBac-System“ oder „Sleeping Beauty“ sind eine gute Wahl, um stabile Genexpression über einen längeren Zeitraum zu erreichen. Sie schneiden die gewünschte Gensequenz aus und kopieren sie in eine andere, zufällig ausgewählte hinein, was zu ungewünschten Nebeneffekten führen kann.

Seit 2012 wurden CRISPR/Cas-Systeme für sequenzspezifisches Editieren sowohl in prokaryotischen (Bakterien) als auch eukaryotischen Zellen adaptiert. Das System beruht auf zwei Komponenten, der Cas9-Endonuklease („Genschere“) und einer „guide RNA“ (gRNA), die Cas9 an eine spezifische Stelle im Zielgenom leitet, an der sie die DNA schneidet. Der so entstandene Doppelstrangbruch wird durch ein zelleigenes Reparatursystem behoben. Die Reparatur kann entweder durch das fehleranfällige, nicht homologe Zusammenfügen der Enden erfolgen (NHEJ), wobei durch Fehler bei der Reparatur Mutationen entstehen und Gene inaktiviert werden können. Oder sie erfolgt über einen langsameren, gründlicheren Weg mithilfe einer Vorlage (Template).[15] Mit dieser, durch homologe Template-Sequenzen (HDR) gezielt geleiteten Reparatur können gewünschte Sequenzen in Zielgene eingeführt werden. Die Kombination der Organoidtechnologie mit den diversen genetischen Editierungsmethoden schafft eine Fülle von Möglichkeiten, um Organoide genetisch zu verändern und Krankheitsmodelle zu entwickeln. Weitere Details und Beispiele einer Anwendung von Genetic Engineering mittels CRISPR/Cas9 in Organoiden werden im Folgenden diskutiert.

3.3.3 Genetic Engineering von Organoiden aus adulten Stammzellen

Adulte Stammzellen können direkt aus Geweben isoliert werden. Um genetisch modifizierte Organoide aus adulten Stammzellen zu erzeugen, kann man Stammzellen aus Tieren oder aus patienteneigenem Gewebe mit der gewünschten Genmutation gewinnen und diese dann durch Zellkultur in einer Laminin-Matrix unter Zugabe

15 Eine Vorlage kann etwa ein kleines Stück DNA mit einer erwünschten Sequenz sein, welches zusätzlich zu Cas-Protein und gRNA in die Zelle eingebracht wird und dort als Vorlage für die Reparatur dienen kann. So wird die gewünschte DNA-Sequenz in das Genom eingefügt. Der Prozess ist viel aufwendiger und daher langsamer, aber gründlicher als das bloße Verkleben der Enden.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

der benötigten Wachstumsfaktoren zu Organoiden weiterentwickeln (siehe Abbildung 2a). Allerdings kann es schwierig sein und viel Zeit und Geld kosten, eine mutierte Mauslinie zu erzeugen oder patientenspezifisches Gewebe zu erhalten. Insofern wäre es vorteilhaft, die Genexpression in Organoiden direkt erzeugen zu können. Solche eingebrachten Genmodifikationen wurden bereits in Organoiden des Dünndarmes (wie von einem der Autoren dieses Artikels 2012 veröffentlicht und erfolgreich zum Testen von Medikamenten verwendet),[16] der Leber, des Pankreas und der Milchdrüsen durchgeführt.

2013 wurde von Schwank et al.[17] in tierischen und auch in menschlichen Organoiden gezeigt, dass das CRISPR/Cas9-System transient durch Lipofektion in Organoide eingebracht und so Gene eingeschaltet und Mutationen repariert werden konnten. Das Forscherteam konnte mit dieser Methode bereits Mutationen in Organoiden von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose gezielt reparieren, und somit die Wirksamkeit der CRISPR/CAS9-Methode nicht nur in der Organoidforschung, sondern auch zur Korrektur von Gendefekten in der Krankheitsentstehung verdeutlichen. Zur Erforschung von Krebsentstehung können mithilfe dieser Methode Tumorsuppressorgene, die die Entstehung von Tumoren behindern, in Organoiden gezielt ausgeschaltet werden und die Krebsentwicklung im Detail studiert werden.

Ein weiterer Fokus der Geneditierung in Organoiden liegt darauf, die Wirkung von Onkogenen in der Tumorentwicklung zu untersuchen. So wurde etwa in Organoiden mit einem ausgeschalteten Tumorsuppressorgen untersucht, wie sich die Überexpression eines Tumorgens auswirkte. Während in Magen- und Pankreasorganoiden einfache Genmutationen ausreichten, um ein abnormales Wachstum hervorzurufen, war in Dickdarmorganoiden eine Kombination von mehreren Mutationen nötig. Dieses Multi-Hit-Modell der Krebsentstehung wurde mittlerweile von mehreren unabhängigen Studien in Darmorganoiden bestätigt (einen Überblick zu Organoiden in der Krebsforschung bietet Kretzschmar, Kap. 3.4).

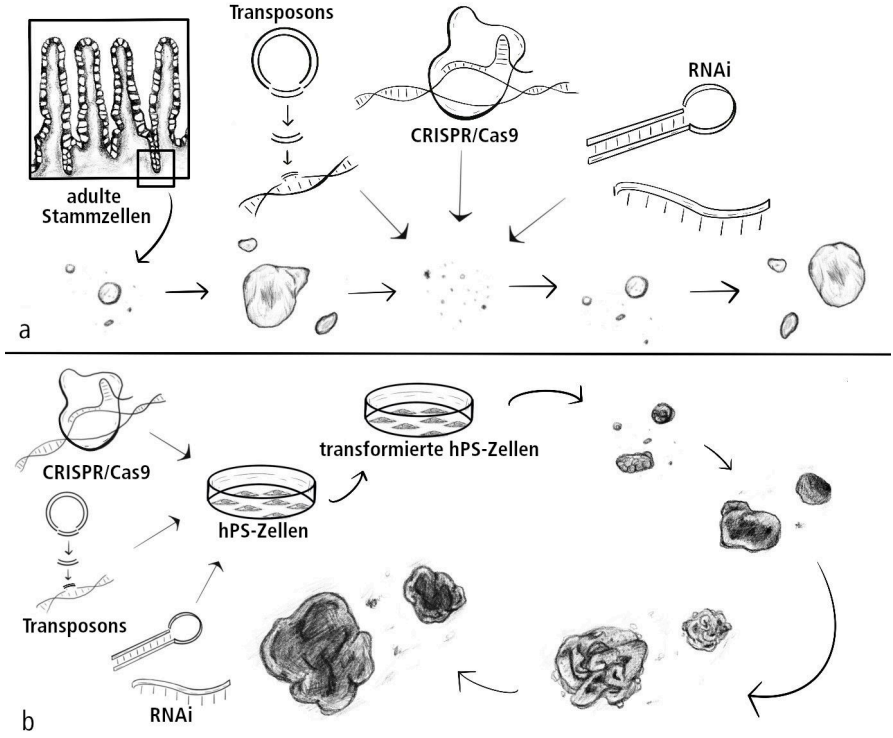
Durch CRISPR/Cas9-Editierung konnten zudem Modelle für Krankheiten erzeugt werden, die zuvor *in vitro* nicht rekapituliert und somit nicht erforscht werden konnten, etwa bestimmte Vorstadien von Darmkrebs. Außerdem konnten mithilfe dieser neuen Technologie Darmorganoide für Medikamentenscreenings verwendet werden,

16 Koo, B. K. et al. (2012): Controlled gene expression in primary Lgr5 organoid cultures. In: Nature Methods 9(1): 81–83.

17 Schwank, G. et al. (2013): Functional repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in intestinal stem cell organoids of cystic fibrosis patients. In: Cell Stem Cell 13(6): 653–658.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Abbildung 2: Vergleich des Genetic Engineerings in Organoiden basierend auf adulten und pluripotenten Stammzellen



a) Um aus adulten Stammzellen gewonnene Organoide zu erzeugen, werden im Gewebe vorkommende Stammzellen isoliert und als Organoide kultiviert, damit sie sich unter In-vitro-Bedingungen stabilisieren können. Zur genetischen Modifikation werden die Organoide in einzelne Zellen aufgespalten, bevor das gewählte genetische Werkzeug eingeführt wird. Modifizierte Einzelzellen bilden im Anschluss wieder Organoide, die in Kultur gehalten oder zur Langzeitlagerung eingefroren werden können.

b) Aus pluripotenten Stammzellen (hPS-Zellen) gewonnene Organoide können vor der organoiden Differenzierung genetisch modifiziert werden. Geneditierungswerkzeuge können direkt in die hPS-Zellen eingeführt werden, bevor sie differenziert werden, um genetisch veränderte Organoide zu bilden. Nachdem sich die Organoide gebildet haben, ist es schwierig, sie wieder aufzuspalten, ohne dass sie ihre strukturelle Integrität und Funktion verlieren. Diese Abbildung stellt ein Beispiel für die verschiedenen Stadien der Bildung von Hirnorganoiden dar.

in denen die Auswirkungen verschiedener Genmutationen auf die Reaktion der jeweiligen Zellen auf bestimmte Medikamente untersucht wurden.

Um jedoch die Auswirkungen vieler gleichzeitig mithilfe von CRISPR/Cas9 ausgelöster Mutationen zu untersuchen (sogenanntes Multiplexing), müssen viele gRNAs

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

kloniert und in die Zellen eingebracht werden. Eine Studie von Andersson-Rolf et al.[18] entwickelte ein neues Werkzeug für die Expression von multiplexer gRNA in einem Konkatamer-Vektor, der die gleichzeitige Erzeugung von vier Gen-Knockouts (also Ausschaltungen von vier Genen gleichzeitig) ermöglicht. Aktuell wird an weiteren Verbesserungen des Multiplexings gearbeitet, da diese Methode vielversprechend für Screenings mit mehreren Zielgenen in zukünftigen Krankheits- und Krebsentstehungsstudien ist.

3.3.4 Genetic Engineering von Organoiden aus pluripotenten Stammzellen

Die Etablierung von geneditierten Organoiden aus pluripotenten Stammzellen ist vergleichsweise unkomplizierter als die aus adulten Stammzellen, da die Editierung direkt in den Stammzellen erfolgen kann, bevor aus ihnen Organoide hergestellt werden (siehe Abbildung 2b). Dieses Vorgehen ist effizienter, und erlaubt außerdem die Bildung von meist komplexeren Organoiden mit Zelltypen aus bis zu allen drei Keimblättern. Auf diese Weise wurden bislang beispielsweise geneditierte Hirnorganoide, Organoide des Verdauungstrakts und der Niere erzeugt.

Das Gehirn ist eines der komplexesten Organe im menschlichen Körper. Seine wissenschaftliche Untersuchung wurde bislang dadurch eingeschränkt, dass Hirngewebe vor allem durch ethische Bedenken schwer zugänglich ist. Mittlerweile konnten verschiedene Hirnregionen im Organoidmodell nachgebildet und für die Erforschung der Gehirnentwicklung genutzt werden (siehe hierzu ausführlich Tanaka/Park, Kap. 3.5, sowie für eine ethische Diskussion Schicktanz, Kap. 6). Da Hirnorganoide nur mittels pluripotenter Stammzellen gewonnen werden können, werden für die Züchtung oft humane induzierte pluripotente Stammzellen (hiPS-Zellen) verwendet, die aus verschiedensten Zelltypen, wie z. B. Hautzellen von Patientinnen und Patienten, erzeugt werden können, sowohl mit als auch ohne Geneditierung via CRISPR/Cas9. Aus diesen geneditierten hiPS-Zellen können Organoide erzeugt werden, die in weiterer Folge zur Erforschung der krankheitsauslösenden Mutationen bei den Patientinnen und Patienten dienen. Ein Nachteil dieser Methode besteht allerdings darin, dass alle Tochterzellen der Stammzellen, d. h. alle Zellen im Organoidverband, die Veränderung tragen. Daher kann die Interaktion zwischen gesunden und erkrankten Zellen nicht oder nur eingeschränkt untersucht werden, wobei diese in vivo jedoch eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Krankheitssymptomen spielt. Einen Lösungsansatz bietet

18 Andersson-Rolf, A. et al. (2016): Simultaneous paralogue knockout using a CRISPR-concatemer in mouse small intestinal organoids. In: Developmental Biology 420: 271–277.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

eine neue Methode, bei der die gewünschten Mutationen mithilfe eines Transposons direkt in neuroepitheliale[19] Zellen anstatt in pluripotente Stammzellen eingeführt werden. Die so entstandenen Organoide enthalten dann sowohl transformierte als auch nicht transformierte Zellen direkt nebeneinander, sodass sie mit der In-vivo-Situation vergleichbarer sind.

3.3.5 Fazit

Die Wahl des richtigen Delivery-Systems und der passenden Werkzeuge für Genetic Engineering ist komplex und bedarf sorgfältiger Abwägung, um die gewählte Methode der Genomeditierung an das jeweilige Organoidsystem und die zu beantwortende Forschungsfrage anzupassen. Dabei muss berücksichtigt werden, wann genau welche Veränderung in welchem Gewebe benötigt wird, ob diese transient oder permanent sein soll, und ob eine Züchtung aus adulten Stammzellen oder auch aus pluripotenten Stammzellen zielführender ist. Weitere Orientierung bieten folgende Fragen: Reicht eine – einfacher zu erzielende – Veränderung aller Zellen oder sollen nur bestimmte Zellen gezielt verändert werden? Soll ein komplettes Ausschalten bestimmter Gene (Knock-out) oder nur eine geringere Expression (Knock-down), durch eine Deletion oder Punktmutation, oder die Einfügung eines oder mehrerer Gene (Insertion, Knock-in) erreicht werden, oder ist es strategisch besser, zu einem späteren Zeitpunkt einzugreifen und nicht das Gen, sondern das Protein oder dessen Zellstoffwechsel zu verändern? Auch wenn es verlockend ist, die neueste Methode einzusetzen oder möglichst hohe Komplexität zu erreichen, ist es meist effektiver und vor allem zeitsparender, die Technik auszuwählen, bei der man auf Erfahrung und Unterstützung im Forschungsumfeld zurückgreifen kann und die bestmöglich und gezielt auf die Forschungsfrage abgestimmt ist.

19 Neuroepitheliale Zellen sind Epithelzellen, die sich während der Embryonalentwicklung bilden (in der sogenannten Neuralplatte und dem Neuralrohr) und später zu Zellen des Nervensystems differenzieren.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Kai Kretzschmar

3.4 Organoidtechnologie in der Krebsforschung[20]

Zusammengefasst und aus dem Englischen übersetzt von Anja Pichl

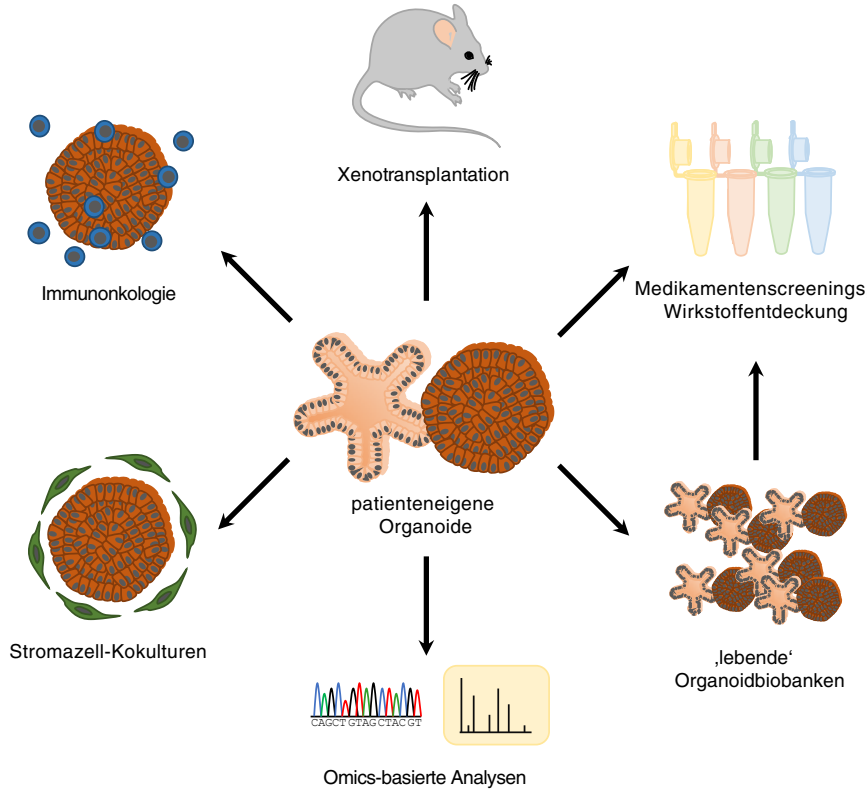
Krebs stellt weiterhin eine der größten Gefährdungen der Lebensqualität mit signifikantem Erkrankungs- und Sterberisiko weltweit dar, trotz außerordentlichen Fortschritts in der Krebsforschung, -prävention, -erkennung und -therapie in den letzten Jahrzehnten. Bei Krebs handelt es sich um eine heterogene Krankheit mit einer breiten Palette an Arten und Subtypen, welche auf Basis ihrer anatomischen Position, ihrer histologischen Erscheinung und ihrer genetischen Ausstattung definiert werden können. Um verbesserte zielgerichtete Therapien zu entwickeln, sind präklinische Modellsysteme essenziell, die die Heterogenität innerhalb und zwischen Tumoren besser erfassen können. Mit der Anwendung von Protokollen zur Erzeugung von Organoiden aus Krebsgewebe hat die Organoidtechnologie neue Möglichkeiten für die Krebsforschung und -therapie eröffnet. Mithilfe von Organoidkulturen auf Basis adulter Stammzellen können verschiedene Aspekte der Tumorentstehung und Metastasenbildung umfassend untersucht werden, darunter die Rolle von Krankheitserregern oder spezifischen Krebsgenen und der zellulären Mikroumgebung. Krebsorganoidkulturen werden zur Erstellung von Biobanken, zur Durchführung von Arzneimittelscreenings sowie in der personalisierten Krebstherapie verwendet (siehe Abbildung 1). Durch den Einbau zellulärer Komponenten der Mikroumgebung des Tumors, wie z. B. Immunzellen, in die Organoidkulturen wird die Technologie jetzt sogar im sich rasch entwickelnden Bereich der Immunonkologie genutzt. Diese Zusammenfassung bietet einen Überblick darüber, wie die Organoidtechnologie derzeit in der Krebsforschung genutzt wird und welche Hindernisse noch zu überwinden sind, damit sie in der Klinik und der Grundlagenforschung zu Krebserkrankungen breiter eingesetzt werden kann.

---

20 Dieser Beitrag ist eine deutsche Zusammenfassung des Review-Artikels „Cancer research using organoid technology“ von Kai Kretzschmar, der 2020 im *Journal of Molecular Medicine* erschienen ist und eine umfangreiche Darstellung des wissenschaftlichen Sachstands sowie der aktuellen Literatur zum Thema (Stand Sommer 2020) bietet.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Abbildung 1: Anwendungsmöglichkeiten von Organoiden in der Krebsforschung



Verwendung von aus Patientenmaterial gewonnenen Organoiden in der Krebsforschung: Aus Patientenmaterial gewonnene (Krebs-)Organoide werden bereits eingesetzt, um „lebende" Organoidbiobanken zu erstellen. Diese werden schon für Screenings und die Wirkstoffentwicklung verwendet. Des Weiteren wurden Organoide schon für die Untersuchung der Heterogenität innerhalb eines Tumors und zwischen verschiedenen Tumoren mittels Analyse von Mutationssignaturen, Genexpressionsprofilen oder Proteomics verwendet. Um Tumorzellinvasivität oder das Metastasierungspotenzial zu testen, können Krebsorganoide in Mäuse transplantiert werden. Schließlich wurden Methoden entwickelt, Zellen der Tumormikroumgebung wie Stromazellen und Immunzellen (für immunonkologische Untersuchungen) mit Krebsorganoiden in Kokulturen zu untersuchen.

3.4.1 Krebsmodelle

Bisherige Modellsysteme wie tierische Krebsmodelle, z. B. gentechnisch veränderte Mausmodelle, haben bedeutende Einsichten in die zellulären und genetischen Grundlagen von Krebs ermöglicht. Ihre Anwendung ist jedoch recht teuer, zeitintensiv

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

und führt aufgrund der wesentlichen Unterschiede zur menschlichen Pathologie und Krebsentstehung häufig nicht zu Therapien. Die Verwendung menschlicher Krebsmodelle wie Krebszelllinien und von Patientinnen und Patienten gewonnene Xenotransplantate (s. u.) ermöglichte es, einige dieser Einschränkungen zu überwinden: Prinzipiell können diese Modelle von einer größeren Patientenkohorte generiert werden und bilden die Verschiedenheit zwischen Tumoren besser ab. Doch auch diese Modelle haben erhebliche Nachteile: So weisen Krebszelllinien in vitro häufig nicht die zelluläre und genetische Heterogenität innerhalb des Tumors in vivo auf. Des Weiteren fehlt den Krebszelllinien die zelluläre Mikroumgebung des Tumors in vivo und in den meisten Fällen gibt es keine passende Zelllinie von normalem Gewebe als Kontrollreferenz. Xenotransplantate werden hergestellt, indem primäres Tumormaterial des Patienten in immunsupprimierte Mäuse (bei denen das körpereigene Immunsystem unterdrückt wurde) transplantiert wird. Sie ermöglichen die spontane Entwicklung von Tumorstroma (unterstützendes Gewebe, das die Nährstoffversorgung des Tumors sicherstellt) muriner Herkunft und die Untersuchung der Metastasenbildung. Während Xenotransplantat-Modelle einige wesentliche Aspekte der Tumoren und ihrer Mikroumgebung wiedergeben, fehlen ihnen jedoch oft Bestandteile des Immunsystems, zudem erfordern sie die Verwendung von Tieren (wodurch sie potenziell mäusespezifische Artefakte[21] generieren können) und sind somit ebenfalls teuer und zeitintensiv.

Eine vielversprechende Alternative zu diesen herkömmlichen Krebsmodellen basiert auf der Entdeckung, dass sich adulte Stammzellen in Zellkultur vermehren und sich spontan selbst zu dreidimensionalen (3-D) organtypischen zellulären Strukturen – sogenannten Organoiden – organisieren, wenn sie in eine hydrogelhaltige extrazelluläre Matrix wie z. B. Matrigel versetzt werden. Eine Schlüsselrolle in der Organoidtechnologie nimmt der Cocktail an Wachstumsfaktoren ein, der zur Zellkultur hinzugegeben wird, je nach Stammzellart, Gewebe und Spezies spezifisch zusammengesetzt ist und so die Entstehung verschiedenster Organoide ermöglicht. Organoide ermöglichen die langfristige Expansion von Stammzellen und ihre spontane Differenzierung in spezialisierte Gewebezellen. Langzeitanalysen legen zudem nahe, dass Organoide auf Basis adulter Stammzellen phänotypisch und genetisch weitgehend stabil bleiben und ihr Herkunftsgewebe widerspiegeln. Vergleichende Mutationsanalysen von Organoid-

21 Ein Artefakt bedeutet im medizinischen Zusammenhang, dass es sich um einen künstlich hergestellten und vom natürlichen Zustand in einer Form abweichenden Gegenstand handelt, die zu Fehleinschätzungen führt, sodass der Untersuchungsgegenstand wissenschaftlich und diagnostisch wertlos ist.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

kulturen, die aus unterschiedlichen murinen und menschlichen Geweben erzeugt wurden, zeigen, dass sich gewebespezifische Mutationssignaturen anhand von Organoiden bestimmen lassen. Darüber hinaus sind Organoidkulturen für eine große Bandbreite an experimentellen Methoden verfügbar, einschließlich der Einzelzelltranskriptomik,[22] der Genomeditierung, Mikroskopieverfahren, Xenotransplantation und Kokultivierung mit anderen Zellarten wie z. B. Immunzellen. Auch auf Basis pluripotenter Stammzellen (embryonaler oder induzierter pluripotenter Stammzellen) können Organoide hergestellt werden, beispielsweise des Gehirns (siehe Tanaka/Park, Kap. 3.5), der Nieren (siehe Gupta/Dilmen/Morizane, Kap. 3.6) und der Retina. Da Organoide auf Basis pluripotenter Stammzellen typischerweise phänotypisch und transkriptionell unreif bzw. unterentwickelt bleiben und dementsprechend embryo-artigem Gewebe ähneln, kommen sie nur begrenzt in der Krebsforschung zum Einsatz. Verbesserte Methoden könnten jedoch künftig eine breitere Verwendung von Organoidmodellen auf Basis pluripotenter Stammzellen ermöglichen.

3.4.2 Genotoxische Faktoren und Krebsauslösung

Krebs entsteht in einem mehrstufigen Prozess, bei dem normales Gewebe Mutationen in sogenannten Krebstreibergenen (d. h. Onkogenen und Tumorsuppressorgenen) erwirbt. Die Zellen in unserem Körper werden ständig herausgefordert durch endogene (im Körper selbst enstehende) oder exogene (von außen kommende) genotoxische Faktoren, d. h. Einwirkungen, die die zelluläre DNA beschädigen können. Die Internationale Agentur für Krebsforschung (IACR) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zählt u. a. physikalische Einwirkungen wie ionisierende Strahlung, karzinogene Chemikalien und bestimmte Arten von Infektionen mit Krankheitserregern zu den exogenen Krebsauslösern. Da epitheliale Organoidkulturen[23] langfristig phänotypisch und genetisch nahezu stabil bleiben, sind sie ein hervorragendes Modellsystem, um das genotoxische Potenzial verschiedener Wirkstoffe zu untersuchen. Im Mausmodell konnte die Eignung von Organoiden zur Testung der Karzinogenität verschiedener Chemikalien bereits gezeigt werden. Weitere Verbesserungen sollten auf die Bewert-

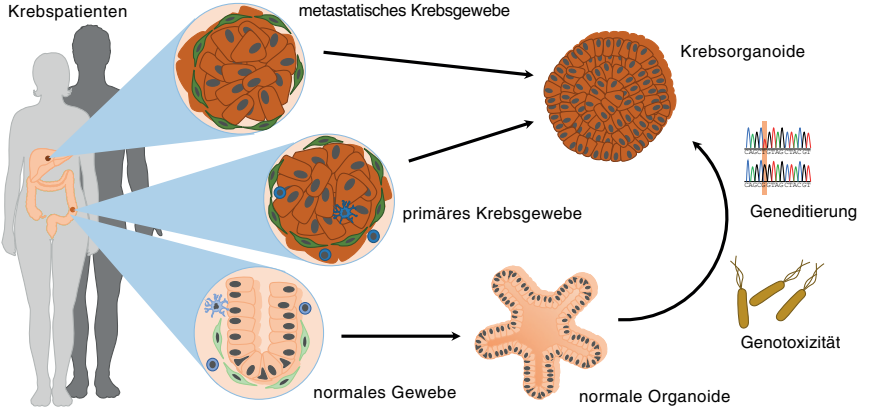
22 Siehe hierzu Walter/Schickl (2019): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Kostenlos abrufbar unter: https://www.gentechnologiebericht.de/fileadmin/user_upload/Webseitendateien/Dokumente/BBAW_Einzelzellanalyse_A5_PDF-A1-b.pdf [19.05.2020].

23 Epithelzellen bauen das Epithel auf, also die ein- oder mehrzellige Zellschicht, die bei Vielzellern alle inneren und äußeren Körperoberflächen auskleidet und die aus Deckgewebe und Drüsengewebe besteht.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

barkeit des genotoxischen Potenzials von Chemikalien in menschlichen Organoiden gänzlich in vitro abzielen. Organoide ermöglichen zudem die Untersuchung pathogener Infektionen und ihres Beitrags zur Krebsentwicklung. Verschiedene Protokolle der Kokultivierung von Organoiden und Krankheitserregern sind beschrieben worden. So wurden beispielsweise Magenorganoide mit *Helicobacter pylori* kultiviert, einem bekannten, im Magen vorkommenden Erreger, der seit Langem mit der Entstehung von Magenkrebs in Verbindung gebracht wird. Desweiteren untersuchte eine kürzlich erschienene Studie mithilfe der Organoidtechnologie, ob das Mikrobiom direkt zur Tumorentstehung beiträgt. Dabei konnte gezeigt werden, dass mit genotoxischen *Escherichia coli (pks E. coli)* kokultivierte Darmorganoide ein höheres Level an DNA-Schäden aufweisen. Die spezifische Mutationssignatur dieser Organoide fand sich auch in einem Teil menschlicher Krebsgenome, hauptsächlich bei Darmkrebs, was darauf hindeutet, dass pathogene Bakterien direkt zur malignen Transformation beitragen könnten. Künftige Fortschritte dürften es möglich machen, die Untersuchung von Organoid-Pathogen-Interaktionen auf weitere Bereiche der Krebsforschung auszudehnen.

Abbildung 2: Gewinnung von Krebsorganoiden



Generierung von Organoiden aus gesundem Gewebe und Krebsgewebe von Patientinnen und Patienten. Krebsorganoide können aus primären oder metastatischem Tumorgewebe gewonnen werden. Patientenspezifische normale Organoide können aus gesundem Gewebe gewonnen werden, welche bei der Krebsresektion mit entfernt wird. Mittels Geneditierens können normale Organoide in karzinogene Krebsorganoide umgewandelt werden. Genotoxische Faktoren, wie pathogene Bakterien, Chemikalien oder ionisierende Strahlung, könnten auch zur malignen Transformation von normalen Organoiden in Kultur beitragen.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

3.4.3 Krebsorganoide und „lebende“ Krebsbiobanken

Die Anpassung der Protokolle zur Herstellung von Organoiden aus adulten Stammzellen ermöglichte es, Krebsorganoide direkt aus Patientenmaterial zu züchten, üblicherweise aus operativ entferntem Gewebe oder aus mit der Biopsienadel entnommenen Gewebeproben (siehe Abbildung 2). Die Herstellung von Krebsorganoidkulturen ist bereits für primäres oder metastatisches Tumorgewebe von Bauchspeicheldrüse, Blase, Brust, Darm, Eierstöcken, Gebärmutter, Leber, Lunge, Magen, Nieren, Prostata und Speiseröhre sowie vom Kopf-Hals-Bereich beschrieben worden. Ein Haupthindernis für die Herstellung reiner Krebsorganoidkulturen ist das Überwachsen bzw. die Kontaminierung mit normalen Epithelzellen. Bei der Herstellung von Krebsorganoidkulturen sollte daher zweierlei berücksichtigt werden: Zum einen wachsen Krebsorganoide häufig langsamer als normale (d. h. gesunde) Organoide aufgrund höherer Raten an Zelltod durch Fehler bei der Zellteilung und andere Auffälligkeiten. Zum anderen gedeihen viele normale Organoidkulturen unter erstaunlich einfachen Wachstumsbedingungen oder erfordern ähnliche Bedingungen wie ihre krebsartigen Gegenstücke. Um reine Krebsorganoidkulturen zu erhalten, sind unterschiedliche Strategien entwickelt worden: So können sie aus Metastasengewebe hergestellt werden, das idealerweise an Stellen entnommen wurde, an denen keine normalen Epithelzellen vorkommen, wie z. B. in den Lymphknoten oder Knochen. Zudem kann durch die Zugabe eines minimalen oder selektiven Mediums das Wachstum normaler Epithelzellen verhindert werden. In Übereinstimmung mit Beobachtungen über Organoide, welche aus normalem Primärmaterial hergestellt wurden, behalten Krebsorganoide histologisch, transkriptionell und genetisch weitgehend die Hauptmerkmale des Ursprungs-Tumorepithels bei. Basierend auf Herstellungsmethoden für Krebsorganoide wurden große Anstrengungen unternommen, um „lebende“ Biobanken von Krebsorganoiden zu erstellen, die von Patientinnen und Patienten stammen, oft mit ihren entsprechenden normalen Pendants (gesunden Proben derselben Gewebeart). Da die Komplexität von Krebs dazu führt, dass die Krebsarten weiter in Subtypen unterteilt werden, ist es wichtig zu beachten, dass die Mehrheit dieser Biobanken Krebsorganoidkulturen enthält, die verschiedene Krebs-Subtypen repräsentieren. Insgesamt werden immer mehr Krebsbiobanken beschrieben. Da jedoch die meisten der bestehenden Gewinnungsmethoden von Krebsorganoiden für epitheliale Karzinome entwickelt wurden, sollte die zukünftige Forschung darauf abzielen, diese Ansätze auf nicht-epitheliale Krebsarten zu erweitern. Erste Gewinnungsmethoden für nicht-epitheliale Krebsorganoide wurden beispielsweise vor Kurzem für das Glioblastom, den häufigsten bösartigen Hirntu-

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

mor und den Rhadoid-Tumor der Nieren, eine seltene Krebsform, die vorwiegend bei Kleinkindern auftritt, beschrieben.

3.4.4 Molekulare Genetik trifft auf Krebsorganoidtechnologie

Für ein besseres Verständnis der Molekulargenetik von Krebs sind Organoidkulturen für zwei einander ergänzende Forschungsansätze verwendet worden: Die erste Strategie ist die Mutationsanalyse von aus Patientenmaterial gewonnenen Krebsorganoiden durch Gesamtgenomsequenzierung, Gesamtexomsequenzierung[24] oder auf Krebs-Genmutationen abzielende Sequenzierung. Die zweite Strategie untersucht die Auswirkungen spezifischer Genmutationen auf die Tumorbildung, indem durch Geneditierung vermutete oder bekannte Krebsgenmutationen entweder in normale Organoide oder Krebsorganoide eingebracht werden.

Krebsorganoide in Biobanken wurden zunächst sequenziert, um zu bestätigen, dass Krebsorganoide die Genetik des Tumorepithels im Großen und Ganzen robust erhalten. Die Mutationsanalyse von Krebsorganoiden aus Biobanken ergab dann, dass sich die einzelnen Krebsorganoidlinien verschiedenen molekularen Subtypen von Krebs zuordnen ließen, was zeigt, dass Krebsorganoide Unterschiede zwischen Tumoren in vitro repräsentieren können. Da normale Organoidkulturen weitgehend genetisch stabil bleiben und Krebsorganoide den genetischen Aufbau des Ursprungskrebses widerspiegeln, erlauben Krebsorganoidkulturen die Untersuchung der klonalen Dynamik[25] innerhalb des Krebses – ein entscheidendes Merkmal der Heterogenität innerhalb eines Tumors und des Ansprechens von Krebs auf die Therapie.

Epitheliale Organoide lassen sich mithilfe verschiedener gentechnischer Methoden wie CRISPR/Cas9 verändern (siehe Teriyapirom/Batista-Rocha/Koo, Kap. 3.3). Diese Wandlungsfähigkeit („versatility"; siehe Fagan, Kap. 4) ermöglicht die Untersuchung spezifischer Genfunktionen in der Krebsentstehung oder die Modellierung der fortschreitenden Krebsentwicklung anhand von Organoiden. Beispielsweise wurden verschiedene Studien veröffentlicht über die Einführung klassischer Darmkrebs-Treibergenmutationen; ausgehend von normalen, aus gesundem Patientengewebe gewonne-

24 Als Gesamtexom bezeichnet man die Gesamtheit aller Exons einer Zelle. Die Exons sind die Teile der Gene, die die Information für die Herstellung von Proteinen enthalten.

25 Unter klonaler Dynamik versteht man dabei, dass sich innerhalb des Tumors einzelne Zellen mit neuen Mutationen verstärkt vermehren (also Zellklone bilden), wodurch es zu einer Art Mikroevolution im Tumor kommt. Das führt dazu, dass jeder Tumor genetisch einzigartig sein kann, auch wenn Metastasen von demselben Ausgangstumor stammen. Dies hat wiederum Auswirkungen auf den Therapieerfolg, da sich so Resistenzen bilden können.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

nen Darmorganoidkulturen bildeten die Forschungsgruppen zentrale Merkmale des Darmkrebsverlaufs nach.

3.4.5 Personalisierte Krebstherapie

Die Organoidtechnologie findet bereits in der personalisierten Therapie von Mukoviszidose (zystische Fibrose) Anwendung (siehe Interview mit Clevers, Kap. 2.2). An Krebsorganoiden aus Biobanken wurden in begrenztem Umfang Wirkstoffscreenings durchgeführt, um die Hemmung des Krebszellwachstums oder die Induktion von Zytotoxizität (Entstehung von Zellschäden bis hin zum Tod der Zellen) zu zeigen. Die Robustheit, Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit der Prüfung auf verschiedene Krebsarten muss jedoch noch weiter untersucht werden, bevor auf Krebsorganoiden basierende Wirkstoffscreenings für Ansätze der personalisierten Medizin eingesetzt werden können. Eine weitere kritische Frage ist, ob alle von Patientinnen und Patienten gewonnenen Krebsorganoide das Potenzial haben, das Ansprechen auf eine Krebstherapie anzuzeigen. Mehrere Studien zielten darauf ab, diese Frage zu klären, indem sie die Auswirkungen von Chemo- oder Chemoradiotherapie auf Krebsorganoide mit klinischen Ergebnissen verglichen. Insgesamt sprechen deren Ergebnisse dafür, dass Krebsorganoide einen signifikanten prädiktiven Wert für das Ansprechen von Patientinnen und Patienten auf Krebsbehandlungen haben könnten. Viele Variablen, einschließlich der Mikroumgebung des Tumors, des Arzneimittelstoffwechsels durch periphere Organe sowie der Toxizität für diese Organe, müssen jedoch noch geklärt werden.

3.4.6 Immunonkologie und die Mikroumgebung des Tumors in vitro

Die Mikroumgebung des Tumors spielt eine entscheidende Rolle bei seiner Entstehung und Entwicklung. Daher ist die Interaktion des Tumors mit seiner Mikroumgebung, z. B. mit Fibroblasten, dem Gefäßsystem und Immunzellen (weißen Blutzellen), ein intensiv beforschtes Kennzeichen von Krebs. So können Krebszellen beispielsweise die umliegenden Endothelzellen zur Bildung von Blutgefäßen stimulieren; zudem können chronische Entzündungen, die durch gewebeinfiltrierende Immunzellen vermittelt werden, Überlebensfaktoren oder Mitogene (Proteine, die die Zellteilung anregen) liefern, die das Tumorwachstum fördern. Andererseits kann eine aktive Immunantwort das Tumorwachstum unterdrücken, sodass die Krebszellen Mittel entwickeln müssen, um eine Zerstörung durch das Immunsystem zu vermeiden. Ein besseres Verständnis des Einflusses der Mikroumgebung des Tumors auf die Dynamik des Tumorwachstums

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ist unerlässlich, um die Krebstherapie weiterzuentwickeln und Behandlungsresistenzen zu minimieren. Die Mikroumgebung des Tumors besteht jedoch aus einem heterogenen Pool von Zellen mit einer Vielzahl von Merkmalen, die das Tumorwachstum fördern oder verhindern können, sodass es sich bei diesem Untersuchungsgegenstand um ein hochkomplexes biologisches System handelt.

Obgleich Krebsorganoidkulturen zelluläre Komponenten der Tumormikroumgebung fehlen, können sie als sehr gutes reduktionistisches In-vitro-Modellsystem dienen, um den Einfluss der Tumormikroumgebung auf das Krebswachstum zu untersuchen. Kürzlich wurden mehrere immun-onkologische Herstellungsverfahren unter Verwendung der Organoidtechnologie entwickelt. So wurden beispielsweise tumorinfiltrierende T-Zellen[26] und Darmorganoide separat expandiert und dann kombiniert, um die T-Zell-vermittelte Organoidabtötung zu untersuchen. Interessanterweise korrelierte das Ausmaß des Zelltods im In-vitro-Kokulturversuch gut mit der Reaktion der Patientinnen und Patienten auf Chemotherapie und die Blockade von sogenannten Immuncheckpoints (eine Form der Krebsimmuntherapie). Abgesehen von Immunzellinfiltraten befassen sich weitere Studien mit der Rolle von Fibroblasten bei der Tumorbildung und -entwicklung. Dazu wurden entsprechend weitere Kokulturmethoden zur Untersuchung der Interaktionen zwischen Krebszellen und ihren mesenchymalen Nischen (also ihrer Mikroumgebung) entwickelt.

3.4.7 Herausforderungen und Ausblick

Für den Einsatz von Organoiden in der Krebstherapie müssen noch einige Herausforderungen bewältigt werden: Auf adulten Stammzellen basierende Organoidmodelle wurden meist aus epithelialen Geweben hergestellt, dementsprechend stehen Organoidkulturen in der Regel nur für epitheliale Krebsarten wie verschiedene Karzinomtypen zur Verfügung. Die bisher einzigen Ausnahmen davon sind die vor Kurzem erstmals beschriebenen erfolgreichen Organoidkulturen des Glioblastoms und des Rhabdoid-Tumors der Nieren. Ein weiterer kritischer Punkt ist die Effizienz, mit der Krebsorganoidkulturen etabliert werden können, sowie die Reinheit der Kulturen, da die Kontamination mit normalen Epithelzellen nach wie vor ein Problem darstellt, das die Herstellung von Organoidkulturen von einigen Primärkarzinomen wie z. B. Prostatakrebs sehr schwierig macht. Um Hochdurchsatzanalysen zu ermöglichen, sind darüber hinaus verbesserte Methoden erforderlich, um den Zeit-, Kosten- und Materi-

26 T-Zellen gehören zu den Lymphozyten und spielen eine wichtige Rolle im menschlichen Immunsystem.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

alaufwand für die Erzeugung von Organoiden zu verringern. Zu den Voraussetzungen für eine personalisierte (Präzisions-)Medizin unter Verwendung von Krebsorganoiden gehören ein besseres Verständnis der klonalen Dynamik von Krebserkrankungen sowie der Rolle zellulärer Komponenten der Tumormikroumgebung. Zwar wurden einige In-vitro-Ansätze entwickelt, um Zellen der Tumormikroumgebung wie Immunzellen und Fibroblasten in die Krebsorganoidkultur einzubinden, doch müssen die bestehenden Methoden weiter verbessert werden. Darüber hinaus müssen Fortschritte bei der Kokultur von Organoiden mit Bakterien noch breiter eingesetzt und weiter erforscht werden. Eine große Herausforderung bleibt die Verwendung (nicht-menschlicher) tierischer Produkte für Organoidkulturen. Neue Ansätze im „Bioengineering" (siehe Teriyapirom/Batista-Rocha/Koo, Kap. 3.3) wie die Entwicklung von Hydrogelen unter Verwendung künstlicher Matrizes (d. h. nicht-tierischen Ursprungs) oder die Verwendung von Alternativen zu konditionierten Medien können helfen, einige dieser Einschränkungen in Zukunft zu überwinden. Robuste Alternativen zur Testung der Invasivität oder des Metastasierungspotenzials von Krebsorganoiden mithilfe von Xenotransplantat-Modellen an der Maus fehlen weiterhin. Die Suche nach geeigneten Ersatzstoffen für solche Modelle sollte in Zukunft gefördert werden. Da zudem beispielsweise „lebende" Krebsbiobanken Gewebe von Patientinnen und Patienten langfristig in Kultur erhalten, müssen in Zukunft ggf. auch ethische Fragen stärker diskutiert werden (siehe Schicktanz, Kap. 6, zu ethischen und Molnár-Gábor, Kap. 8, zu rechtlichen Aspekten).

Die Organoidtechnologie wurde vor etwas mehr als zehn Jahren entwickelt. Ihr rascher Einsatz durch zahlreiche Forschungsgruppen weltweit führte zu vielen Durchbrüchen auf dem Gebiet der Zell- und Entwicklungsbiologie, aber auch in der präklinischen Forschung. Die Anwendung der Organoidtechnologie in der Krebsgrundlagenforschung hat viele neue experimentelle Modelle geliefert und zu einer Vielzahl neuer Entdeckungen geführt. Mit der Einrichtung lebender Biobanken von Krebsorganoiden ergeben sich neue Möglichkeiten für die breitere Erprobung und Entwicklung von Krebsmedikamenten sowie für die bessere Stratifizierung von Krebspatientenkohorten. Aufgrund ihrer Vielseitigkeit, der robusten Fähigkeit, In-vivo-Situationen zu modellieren, und den sich schnell entwickelnden Anwendungsmöglichkeiten wird erwartet, dass die Organoidtechnologie auch in Zukunft eine bedeutende Rolle in der Krebsforschung und der klinischen Krebstherapie spielen wird.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Yoshiaki Tanaka und In-Hyun Park

3.5 Hirnorganoide vom gesamten Gehirn oder von spezifischen Hirnregionen und deren mögliche Anwendungen[27]

Zusammengefasst und aus dem Englischen übersetzt von Lilian Marx-Stölting

Das Zentralnervensystem besteht aus dem Gehirn und dem Rückenmark und steuert die meisten körperlichen und geistigen Prozesse. Seine Erforschung ist daher essenziell, jedoch ist der Zugang zu menschlichen Proben aus praktischen und ethischen Gründen sehr begrenzt. Bisher stellten lediglich durch Operationen isolierte, geschädigte Gehirnteile und Gehirne verstorbener Patientinnen und Patienten unersetzbare Ressourcen für das Studium der Pathologie neuronaler Krankheiten dar. Dementsprechend wurden bislang Mausmodelle zur Erforschung molekularer Prozesse bei der Gehirnentwicklung und für Medikamentenstudien genutzt. Allerdings unterscheiden sich Nagetiere auf genetischer und molekularer Ebene vom Menschen, was sich auch in sehr unterschiedlichen Entwicklungsprogrammen zeigt. Hirnorganoide (die auch als zerebrale Organoide bezeichnet werden) sind dreidimensionale (3-D) Miniatur-Gehirnmodelle in einer Petrischale. Sie sind ein innovatives Modellsystem für die Untersuchung der menschlichen Gehirnentwicklung und Krankheitsentstehung. Im Folgenden wird auf die Herstellung von Hirnorganoiden eingegangen, insbesondere von Organoiden, die bestimmte Hirnregionen nachbilden. Daran anschließend werden Herausforderungen für dieses Forschungsgebiet und mögliche Lösungsansätze diskutiert.

---

27 Dieser Beitrag ist eine deutsche Zusammenfassung des Review-Artikels „Regional specification and complementation with non-neuroectodermal cells in human brain organoids“ von Yoshiaki Tanaka und In-Hyun Park, der 2020 im *Journal of Molecular Medicine* erschienen ist und eine umfangreiche Darstellung des wissenschaftlichen Sachstands sowie der aktuellen Literatur zum Thema (Stand Sommer 2020) bietet.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

3.5.1 Entwicklung von Hirnorganoiden

Die Herausbildung von Gehirnstrukturen und Rückenmark erfolgt während der Embryogenese des Menschen in mehreren Stadien. Während der Gastrulation[28] bilden sich primäre Zellen des Zentralnervensystems in einem Gebiet, das als neurale Platte bezeichnet wird und aus embryonalen Neuroektodermzellen besteht.[29] Aus dieser neuralen Platte bildet sich dann ein Neuralrohr, welches in drei Hauptabschnitte gegliedert ist: Vorderhirn (Prosencephalon), Mittelhirn (Mesencephalon) und Nachhirn (Rhombencephalon). Das Vorderhirn entwickelt sich weiter zum Telencephalon und Diencephalon. Während der weiteren Entwicklung entstehen hieraus einzelne Hirnregionen wie Cortex, Thalamus und Cerebellum (Kleinhirn), aus denen das Gehirn (Encephalon) besteht.

Wenn humane pluripotente Stammzellen (hPS-Zellen) als dreidimensionale Aggregate kultiviert werden, differenzieren sie in verschiedene Zelltypen des Gehirns und organisieren sich zu Strukturen, die die Entwicklung des menschlichen Gehirns rekapitulieren. Diese Methode geht zurück auf die serumfreie, flottierende („floating") Kultivierung von pluripotenten Stammzellen als sogenannte Embryoid Bodies (EB), die ein Ausgangspunkt für die Bildung dreidimensionaler hirnähnlicher Strukturen ist. Seither haben Forscherinnen und Forscher die Kultursysteme für hPS-Zell-basierte Hirnorganoide optimiert und dabei erforscht, wie sich Hirngewebe in vitro differenzieren. EBs bilden dem Neuralrohr ähnliche Strukturen, wenn geringe Mengen bestimmter Wachstumsfaktoren (z. B. FGF2) hinzugegeben werden, und haben damit ein hohes Entwicklungspotenzial. Sie differenzieren zu Neuronen und Gliazellen (Neuronen unterstützende Zellen), wenn FGF2 sowie andere Wachstumsfaktoren und Signalmoleküle dem Medium entzogen werden. Aufgrund dieser Eigenschaften konnten Organoide des gesamten Gehirns hergestellt werden, welche verschiedene Hirnregionen nachbilden, die vom Vorderhirn bis zur Netzhaut des Auges (die ebenfalls als Teil des Gehirns gilt) reichen, sofern eine unterstützende extrazelluläre Matrix (z. B. Matrigel) vorliegt.

HPS-Zell-abgeleitete Hirnorganoide stellen eine vielversprechende Ressource für die Untersuchung molekularer Mechanismen der Gehirnentwicklung und von Krankheiten dar. Ganzhirnorganoide ermöglichen die Erforschung der Unterschiede und der gegenseitigen Abhängigkeit verschiedener Hirnregionen voneinander. Außerdem

28 Als Gastrulation bezeichnet man die Phase während der frühen Embryogenese, in der aus dem pluripotenten Epiblast die drei Keimblätter (Entoderm, Mesoderm und Ektoderm) entstehen (siehe Einleitung, Kap. 2.1).

29 Neuroektodermzellen sind Zellen des Ektoderms, aus denen später Zellen des Nervensystems hervorgehen.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

dienen sie der Erforschung von Krankheiten des Gehirns, die große Teile des Gehirns betreffen, wie etwa Anenzephalie (angeborenes Fehlen des Großhirns) oder Mikrozephalie (Entwicklungsstörung des Großhirns). Allerdings sind die Entwicklungsprozesse von Ganzhirnorganoiden zufällig (stochastisch), was zu einer großen Heterogenität und eingeschränkten Reproduzierbarkeit zwischen individuellen Organoiden führt. Durch eine Kombination verschiedener Signalmodulatoren und Wachstumsfaktoren können die menschlichen Organoide dazu gebracht werden, zu spezifischen Regionen des Zentralnervensystems zu differenzieren: Cortex (Großhirnrinde), Basalganglien (Teile des Endhirns), Mittelhirn, Thalamus (Teil des Zwischenhirns), Hypothalamus (Teil des Zwischenhirns), Hippocampus (Teil des Endhirns), Cerebellum (Kleinhirn) und Rückenmark (siehe Abbildung 1a und 1b). Die Möglichkeit der Erzeugung derartiger Organoide hat Implikationen für die Modellierung neuronaler Krankheiten.

3.5.2 Regionenspezifische Organoide

Im Folgenden werden die einzelnen regionenspezifischen Organoide kurz vorgestellt.

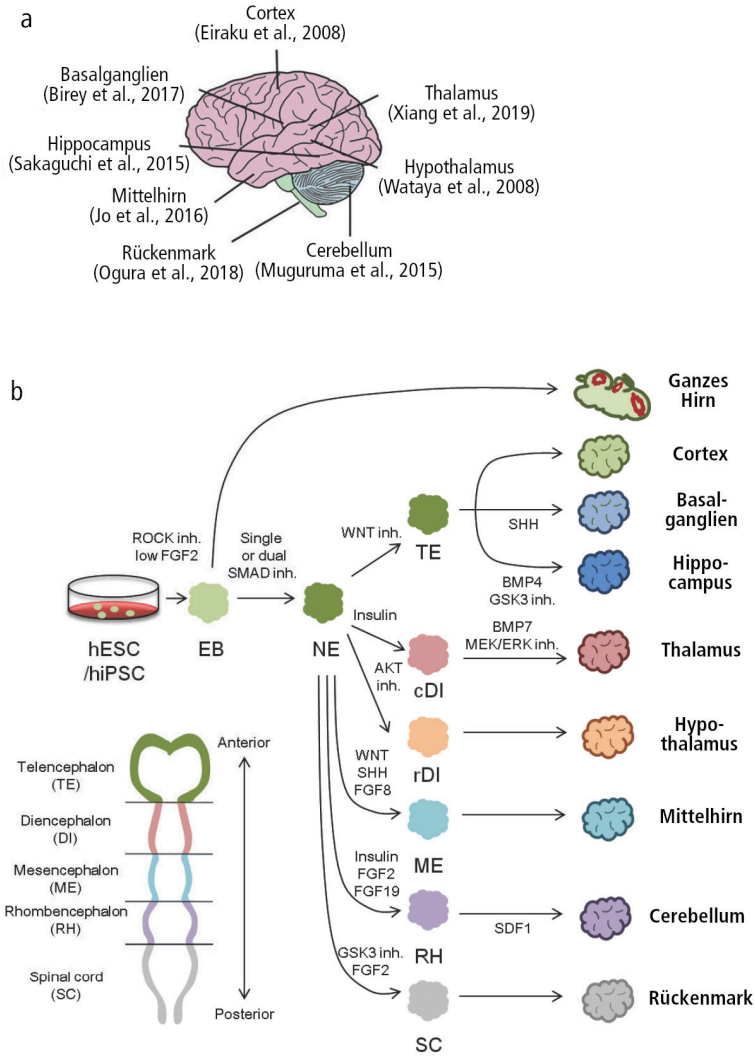
Cortex: Es gibt verschiedene Herstellungsverfahren zur Gewinnung von Cortexorganoiden, die sich jedoch in ihrer Zelltypzusammensetzung ähneln. Diese Organoide können für die Modellierung von Krankheiten wie z. B. Schizophrenie und Autismus genutzt werden, die u. a. mit einem Ungleichgewicht der Signalübertragung an den Synapsen einhergehen.

Hippocampus: Der Hippocampus ist Teil des limbischen Systems, das Emotionen steuert und für Lernen und Gedächtnis zuständig ist. Er ist sehr empfindlich gegenüber metabolischen und zytotoxischen Störungen (die also den Stoffwechsel betreffen und zu Zellschäden führen). Diese können etwa durch traumatische Verletzungen, Durchblutungsstörungen (Ischämien) und Alterungsprozesse hervorgerufen werden. Hippocampusorganoide weisen Ähnlichkeiten zu frühen Entwicklungsstadien im embryonalen Hippocampus auf, allerdings sind weitere Untersuchungen und Verbesserungen des Kultursystems nötig, um eine bessere Reifung und Langzeitkultur der Organoide zu ermöglichen.

Thalamus, Hypothalamus und Hypophyse: Thalamus und Hypothalamus gehören ebenfalls zum limbischen System und spielen eine wichtige Rolle bei Parkinson, bestimmten Formen von Demenz und der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS). Die Kombination von Thalamusorganoiden mit Cortexorganoiden führte erfolgreich zu Wechselwirkungen zwischen den Bereichen und könnte helfen, die Pathologie dieser Erkrankungen besser zu verstehen. Auch die Hypophyse (Hirnanhangdrüse) befindet sich unter dem Hypothalamus und ist ein Zentrum für die Aufrechterhaltung der

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Abbildung 1: Regionenspezifische 3-D-Gehirnkultursysteme aus humanen pluripotenten Stammzellen

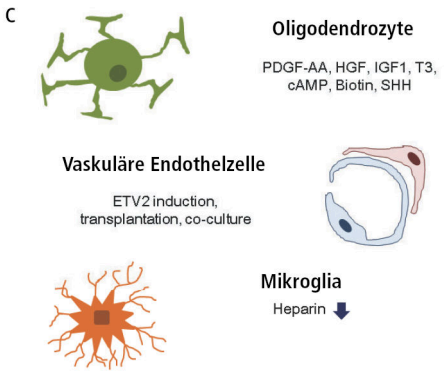


a) Seit Kurzem herstellbare regionenspezifische Hirnorganoide.

b) Schematischer Ablauf der Gewinnung von ganzen und regionenspezifischen Hirnorganoiden aus hPS-Zellen durch Zugabe bestimmter Wachstumsfaktoren.

Die Literaturangaben in der Abbildung verweisen auf die Artikel, welche die Gewinnung der entsprechenden Organoide beschreiben. Eine Übersicht bietet der Origin[redacted]naka/Park (2020).

Nutzungsbedingungen: https://www.nomos-elibrary.de/agb



c) Kompensation fehlender Zelltypen in herkömmlichen Herstellungsverfahren für Hirnorganoide.

Homöostase (dem Fließgleichgewicht des Körpers). Wachstum, Stress und sexuelle Reproduktionsfähigkeit werden über die dort gebildeten Hormone reguliert. Störungen der Hypophyse führen zu Stoffwechsel- und Fruchtbarkeitsstörungen wie etwa Übergewicht, nachlassende Hodenfunktion, Schilddrüsenunterfunktion etc. Hypophysenorganoide können bestimmte Hormone bilden, wenn sie gezielt dazu angeregt werden. Auf diese Weise lassen sich die Entwicklung und Defekte von Hormonkaskaden untersuchen.

Mittelhirn: Das Mittelhirn steuert die motorischen Fähigkeiten, also die Bewegungsmöglichkeiten des Körpers. Da Parkinson mit einer Degeneration bestimmter Neuronen in diesem Bereich einhergeht, können Mittelhirnorganoide als In-vitro-Modell der Krankheitsentstehung und für Medikamentenscreenings genutzt werden.

Cerebellum: Das Cerebellum ist essenziell für die motorische Kontrolle von Gleichgewicht und Haltung. Missbildungen des Cerebellums führen etwa zu Ataxie (Störungen der Bewegungskoordination), Sprachstörungen und Tremor (Zittern). Mithilfe von Cerebellumorganoiden können Entwicklungsstörungen des Gehirns untersucht werden (etwa das Dandy-Walker-Syndrom oder das Joubert-Syndrom). Neurodegeneration im Bereich des Cerebellums spielt auch eine Rolle bei Chorea Huntington und Multipler Sklerose, sodass Cerebellumorganoide auch für das Studium dieser Krankheiten vielversprechend sind.

Rückenmark: Primäre sensorische Informationen über die äußere Umgebung werden von Haut- und Muskelzellen aufgenommen und in Form von Signalen über das Rückenmark ins Gehirn weitergeleitet. Signale aus dem Cortex werden wiederum über das Rückenmark in die peripheren Gewebe gesendet. Daher ist das Rückenmark wesentlich für die meisten Körperfunktionen, was auch die Sprache, das Fühlen und die

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Muskelbewegungen einschließt. Schäden am Rückenmark beeinträchtigen meist irreversibel die Bewegungsfähigkeit und das Leben der Patientinnen und Patienten. Die In-vitro-Generierung von Organoiden des Rückenmarks ermöglicht die Erforschung genetisch bedingter neuromuskulärer Erkrankungen wie der Spinalen Muskelatrophie, bei der die Motorneuronen im Rückenmark, defekt sind. Der Mechanismus der Krankheitsentstehung kann hierbei ebenso erforscht werden wie neue medizinische Ansätze zur Heilung. Auch die Autoimmunkrankheit Myasthenia gravis, die mit Störungen der Signalübertragung von Nervenimpulsen an neuromuskulären Schnittstellen einhergeht, kann so untersucht werden.

3.5.3 Komplementierung mit Zelltypen, die in Hirnorganoiden selten vorkommen

Die meisten Protokolle für die Züchtung von Hirn- und Rückenmarksorganoiden wurden optimiert, um hPS-Zellen zu einer Entwicklung entlang der neuroektodermalen Entwicklungslinie zu bewegen. Endothelzellen (Zellen, die das Innere der Blutgefäße auskleiden) und umgebende Zelltypen entwickeln sich jedoch aus mesodermalen Zellen und bilden ein zerebrales Netzwerk von Blutgefäßen, die Sauerstoff und Nährstoffe durch das gesamte Gehirn transportieren. Endothelzellen sind zentrale Komponenten der Blut-Hirn-Schranke, welche die Bewegung von Ionen, Molekülen und Zellen zwischen dem Blut und dem Hirngewebe streng reguliert. Mikroglia-Zellen sind im Gehirn vorhandene Makrophagen (bestimmte weiße Blutkörperchen), die hier der Immunabwehr dienen. Weil die Funktion der Blut-Hirn-Schranke und der Mikroglia eng mit der Entstehung von Krankheiten des Gehirns (Gehirnpathogenese) verwoben ist, sind Hirnorganoide, die keine derartigen Zelltypen enthalten, unvollständig und nicht ausreichend für die Erforschung der Krankheitsentstehung.

Während der Embryonalentwicklung bilden sich in spezifischen Hirnregionen bestimmte Zelltypen wie etwa Interneuronen und Oligodendrozyten, die dann in andere Gebiete wandern. Bei Krankheiten aus dem Autismus-Spektrum und bei Multipler Sklerose sind diese Prozesse gestört. Im Gegensatz zu Tiermodellen und Hirnproben, enthalten regionenspezifische Hirnorganoide diese eingewanderten Zellen zunächst nicht. Um dies zu ändern, wurden bestehende Protokolle so abgewandelt, dass Oligodendrozyten, Blutgefäße und Zellen, die Mikroglia ähneln, aus hPS-Zellen innerhalb der Hirnorganoide differenziert werden können (siehe Abbildung 1c). Zu den verbesserten Herstellungsmethoden gehören etwa die Fusion von regionenspezifischen Hirnorganoiden, die Zugabe bestimmter Wachstumsfaktoren und die Zugabe von chemischen Komponenten, die die Bildung dieser Zelltypen anregen. Dadurch gibt es

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

inzwischen Organoide, die alle drei Hauptzelltypen des Gehirns enthalten und auch Zellkommunikationsprozesse aufweisen, die für eine Hirnfunktion grundlegend sind.

Hirnorganoide können nach zwei Monaten bis zu 4 mm im Durchmesser groß werden und ungefähr ein Jahr lang kultiviert werden. Sie werden deshalb nicht größer, weil die Versorgung mit Sauerstoff, Nährstoffen und die Abfallentsorgung im Inneren der Organoide in vitro nicht gewährleistet werden können. Das Fehlen eines Blutgefäßsystems ist ein großes Problem für den Erhalt von Organoiden und führt zum Absterben von Zellen (u. a. durch programmierten Zelltod/Apoptose). Außerdem ist die Stimulierung durch die Blutgefäßendothelzellen essenziell für die Differenzierung von Nervenzellvorläufern.

Eine der ersten Studien zur Bildung von Blutgefäßen (Vaskularisierung) in Hirnorganoiden war der Transfer eines menschlichen Hirnorganoids in ein Mausgehirn. Nach der Transplantation in den Cortex von immununterdrückten Mäusen integrierten sich die Transplantate dort zuverlässig. Mausblutgefäße wanderten nach ungefähr einer Woche aus dem Wirtshirn in die Transplantate ein und bildeten nach ungefähr zwei Wochen ein Blutgefäßnetzwerk. Diese integrierten Gefäßstrukturen ermöglichten die fortlaufende Reifung der transplantierten Organoide und deren Langzeitüberleben. Darüber hinaus bildeten die menschlichen Nervenzellen Axone (reizweiterleitende Fortsätze), die mit dem Mausgehirn verbunden waren und mit dem Nervensystem des Wirtes funktionale synaptische Verbindungen eingingen. Damit ermöglichen In-vivo-Transplantationsversuche die Modellierung von menschlichen Hirnorganoiden und die Untersuchung der Pathogenese neuronaler Krankheiten unter physiologischen Bedingungen.[30]

Die funktionale Vaskularisierung von Hirnorganoiden konnte jedoch auch in vitro nachgeahmt werden. So wurden aus denselben hPS-Zellen Hirnorganoide und Endothelzellen generiert und diese Zelltypen anschließend miteinander vermischt. Auf diese Weise konnten Blutgefäß-ähnliche Strukturen im Organoid gebildet werden. Die meisten Endothelzellen bildeten jedoch mittels Selbstorganisation einfach separate Endothelorganoide außerhalb der Hirnorganoide. Es scheint daher wichtig, Methoden zu entwickeln, welche die Bildung von Blutgefäßen direkt in Hirnorganoiden ermöglichen. Dazu gehört die Überexpression bestimmter Gene. Die Vaskularisierung der Hirnorganoide reduzierte den programmierten Zelltod im Hirnorganoid deutlich und ermöglichte einen Größenzuwachs und die Langzeitkultivierung der Organoide. Zu den blutgefäß-ähnlichen Strukturen gehörten dabei auch Merkmale und Zelltypen der

30 Zu ethischen Fragen bei Hirnorganoiden und Mensch-Tier-Chimären siehe Schicktanz, Kap. 6.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Blut-Hirn-Schranke. Dies kann für die Krankheitsmodellierung und für Medikamententests wichtig sein.

Organoide in Zellkultur sind anfälliger für zellulären Stress und Schäden als In-vivo-Hirngewebe. Mikroglia spielen dabei eine wichtige Rolle. Sie regen die Reparatur und Neubildung des Zentralnervensystems durch eine aktive Immunantwort an und regulieren außerdem Entzündungsreaktionen bei einer Vielzahl von neurodegenerativen Erkrankungen. Cortexorganoide und Ganzhirnorganide produzieren auch Zelltypen mesodermalen Ursprungs, was durch die Expression bestimmter Gene nachgewiesen werden kann. Auch mikroglia-ähnliche Zellen, die aus solchen mesodermalen Vorläuferzellen hervorgehen, konnten beim Einsatz bestimmter In-vitro-Differenzierungsmethoden nachgewiesen werden und können dementsprechend mit Organoiden erforscht werden.

3.5.4 Systematischer Vergleich von Hirnorganoiden und fetalen Gehirnen

Die neue Methode der Einzelzelltranskriptomanalyse (die Analyse der gesamten Transkripte der Gene einzelner Zellen) wird häufig mit Organoidstudien verbunden, um die molekularen Eigenschaften und die Heterogenität individueller Zellen zu untersuchen.[31] Auf diese Weise können die typischen Zellen des Zentralnervensystems (für die die Expressionsmuster bekannt sind) in Hirnorganoiden nachgewiesen werden. Auch Zellen, deren Funktion noch nicht geklärt ist, wurden sowohl in fetalem Hirngewebe als auch in Hirnorganoiden entdeckt. Allerdings exprimieren Zellen in Hirnorganoiden zum Teil auch andere Gene als Zellen in fetalem Gewebe, insbesondere im Hinblick auf ihren Stoffwechsel. Solche Unterschiede könnten mit dem metabolischen Stress aus der Umgebung des Organoids erklärt werden und können auch die zelltypspezifische Differenzierung der Zellen stören. Diese Störung der neuronalen Entwicklung kann durch die Transplantation der Organoide in ein funktionierendes Gewebe behoben werden. Die Verringerung zellulären Stresses scheint daher wichtig zu sein für die Erforschung von Hirnentwicklungsprozessen, zelltypspezifischen Erkrankungen und Zell-Zell-Interaktionen.

31 Siehe zur Einzelzellanalytik Walter/Schickl (2019): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Kostenlos abrufbar unter: https://www.gentechnologiebericht.de/fileadmin/user_upload/Webseitendateien/Dokumente/BBAW_Einzelzellanalyse_A5_PDF-A1-b.pdf [19.5.2020].

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

3.5.5 Wechselwirkung zwischen Zentralnervensystem und peripherem Gewebe

Die Organfunktionen werden durch das Nervensystem mit Impulsen vom Gehirn und Rückenmark zu peripheren Neuronen gesteuert. ALS-Patientinnen und -Patienten leiden an einer Anomalie der elektrischen Impulse des Herzmuskels, der Entgiftung sowie der Atmung, die durch einen funktionellen Defekt der Motorneuronen im zentralen Nervensystem hervorgerufen werden. Das nervliche Leiden geht mit einem beschädigten peripheren Nervensystem einher und zeigt Symptome einer chronischen Lebererkrankung und Nierenversagen. Magen- und Darmfunktionen sind anfällig für Angst und Stress im Gehirn. Im Gegensatz zu In-vivo-Organoiden enthalten die peripheren Gewebeorganoide keine neuronalen Zellen und können nicht zur Erforschung der Steuerung der Gewebefunktionen durch das Nervensystem und von Multiorganerkrankungen genutzt werden. Das Fusionskultursystem verschiedener Hirnorganoide kann hier Abhilfe schaffen. Die Multi-Organ-on-a-Chip-Technologie ist ein weiteres skalierbares Werkzeug, um mehrere Organoide des Hirns oder anderer Gewebe und Organsysteme mit Mikrofluidik zu verbinden und physiologische Wechselwirkungen nachzubilden. Die Integration biologischer und physikalischer Sensoren auf derartigen Chips ermöglicht eine kontinuierliche Beobachtung des Gewebeverhaltens und die Messung von als Sekret abgegebenen löslichen Biomarkern (also von Molekülen, die als Referenz und biologische Merkmale für Krankheitsprozesse und Vorgänge im Körper dienen). Insofern ist die Etablierung eines biomimetischen (biologische Strukturen nachahmenden) Gerüsts, das mehrere Arten von Organoiden verbindet, ein Meilenstein, um die Komplexität und das Zusammenspiel verschiedener Zelltypen und Regionen bei Multiorganerkrankungen zu untersuchen.

3.5.6 Fazit

Organoidtechnologien haben sich schnell weiterentwickelt und schaffen neue Möglichkeiten für biomedizinische Anwendungen. Die Entwicklung ist jedoch noch nicht abgeschlossen, sondern schreitet weiter voran. Insbesondere wird an der Expansion und Reifung von Hirnorganoiden gearbeitet, um späte fetale oder auch nachgeburtliche Stadien der Hirnentwicklung nachbilden zu können, was derzeit noch nicht möglich ist. Auch multidisziplinäre Ansätze, um biomimetische Organoidkultursysteme zu schaffen, sind aufregende Herausforderungen. Die Bildung von Blutgefäßen, Immunzellen und einem Immunsystem sowie die neuronale Reifung von Hirnorganoiden wird die Entwicklung dieser Systeme verbessern, um Pathologien besser in vitro

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

untersuchen zu können und langfristig neue Ansätze der regenerativen Medizin zu ermöglichen.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Navin Gupta, Emrecan Dilmen und Ryuji Morizane

3.6 3-D-Nierenorganoide für die Translation neuen Wissens vom Labor in die Klinik („bench to bedside“)[32]

Zusammengefasst und aus dem Englischen übersetzt von Lilian Marx-Stölting

Nieren sind lebenswichtige Organe, die das Blut filtern und das dynamische Wasser- und Elektrolyt-Gleichgewicht (Homöostase) des Körpers aufrechterhalten. Sie weisen dabei eine erstaunliche Plastizität und Flexibilität auf. Da die Niere von Säugetieren (und damit auch die des Menschen) ein nicht-regeneratives Organ ist, sich also nicht selbst erneuern kann, akkumuliert sich der Verlust ihrer funktionellen Einheiten, der Nephrone, im Verlauf der Zeit in allen Individuen. Weit verbreitete systemische Erkrankungen wie hoher Blutdruck und Diabetes mellitus, die Einnahme von Medikamenten oder akute Nierenschädigungen sowie primäre Krankheiten der Niere beschleunigen den Verlust der Nierenfunktion und verursachen chronische Nierenerkrankungen. In den USA kommen chronische Nierenerkrankungen mit einer Häufigkeit von 14 % in der Bevölkerung vor und führen zu jährlichen Behandlungskosten von 120 Mrd. US$. Die Lebensqualität der Erkrankten verringert sich erheblich und es kommt im fortgeschrittenen Stadium zu einer irreversiblen Niereninsuffizienz, die eine Nierenersatztherapie in Form regelmäßiger Dialysen oder einer Nierentransplantation erforderlich macht. Die Kosten für Dialysen machen in den USA 7 % des Budgets der öffentlichen Krankenversicherung Medicare aus, Nierentransplantationen hingegen sind durch den Mangel an passenden Spenderorganen nur begrenzt durchführbar. Nierenkrankheiten stellen somit eine enorme Belastung für die Gesundheitssysteme und die betroffenen Patientinnen und Patienten dar.

In Anbetracht dieser Problemlage bestehen hohe Erwartungen an die seit Kurzem mögliche Herstellung von Nierenorganoiden auf Basis von humanen pluripotenten Stammzellen (hPS-Zellen). Nierenorganoide weisen eine hohe Ähnlichkeit zur

32 Dieser Beitrag ist eine deutsche Zusammenfassung des Review-Artikels „3D kidney organoids for bench-to-bedside translation“ von Navin Gupta, Emrecan Dilmen und Ryuji Morizane, der 2020 im *Journal of Molecular Medicine* erschienen ist und eine umfangreiche Darstellung des wissenschaftlichen Sachstands sowie der aktuellen Literatur zum Thema (Stand Frühjahr 2020) bietet.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

menschlichen Niere auf und können für Toxizitätsstudien, für die personalisierte Medizin und für Medikamententests, für die regenerative Medizin oder als Modellsysteme für die Erforschung der Entwicklung und Erkrankung der Niere genutzt werden. Eine voll funktionsfähige Niere kann jedoch bislang noch nicht künstlich aus pluripotenten Stammzellen hergestellt werden, obwohl bereits vielversprechende Studien vorliegen. Es besteht die Hoffnung, dass transplantierbare Nierenorganoide eines Tages eine Alternative zu Dialyse und Nierentransplantationen darstellen könnten. Trotz dieses großen Potenzials von Nierenorganoiden bleiben einige Herausforderungen bestehen, wozu insbesondere ihre Unreife, begrenzte Reproduzierbarkeit sowie der Mangel eines integrierten funktionsfähigen Gefäßsystems gehören. Bei unreifem in vitro induziertem Gewebe liegen Zellen zum Teil noch undifferenziert vor, sodass das Gewebe nicht alle für die Funktion notwendigen Zelltypen in funktionsfähigem Zustand enthält. Um funktionstüchtig zu sein, müssen die Teilsysteme (Durchblutung, Blutgefäße, abführende Leitsysteme etc.) miteinander erfolgreich interagieren. Sie müssen also alle in einem Organoid integriert sein und zusammenarbeiten. Es wird derzeit noch nach Wegen gesucht, den Reifungsprozess von Organoiden zu verbessern (siehe auch Frum/Spence, Kap. 3.1). Auch die Reproduzierbarkeit von Organoiden ist eingeschränkt, da viele Entwicklungsschritte nacheinander durch Zugabe verschiedener Faktoren durchlaufen werden und es dabei zu individuellen Unterschieden zwischen den erzeugten Organoiden kommen kann.

Im Folgenden wird beschrieben, wie neuere Erkenntnisse in der Entwicklungsbiologie der Niere die Forschung an Nierenorganoiden beeinflusst haben. Danach wird über Möglichkeiten berichtet, wie aktuell auftretende Schwierigkeiten und Hürden bezüglich der klinischen Umsetzung überwunden werden könnten.

Herkömmliche Forschungsmodelle wie zweidimensionale Zellkulturen und Tiermodelle erfassen die komplexe Funktion der menschlichen Niere in vivo nur unzureichend, ihre Ergebnisse sind daher nur begrenzt für die klinische Anwendung nutzbar. Aus diesem Grund sind Nierenorganoide für die Forschung von besonderer Bedeutung. Sie lassen sich aus hPS-Zellen, d. h. aus humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) oder aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) in vitro generieren (siehe auch Einleitung, Kap. 2.1). Letztere sind besonders für die personalisierte Medizin geeignet, da sie patientenspezifisch, also aus Zellen zu behandelnder Patientinnen und Patienten, generiert werden können.

Will man ein Nierenorganoid in vitro herstellen, das tatsächlich wie eine Niere funktioniert, benötigt man mehr als ein Dutzend spezifischer, voneinander unterscheidbarer Zelltypen, aus denen ein Nephron in vivo besteht. Zur Herstellung eines voll funktionsfähigen Nephrons müssten alle dazu beitragenden Zelltypen aus einem

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

einzigen Vorläufer generiert werden. Dies kann nur über eine angeleitete schrittweise Differenzierung erfolgen, die umfangreiches Wissen über die natürliche Nierenentwicklung voraussetzt. Der nötige Ansatz müsste die gerichtete Differenzierung einer Niere im Körper nachahmen und sich an den natürlich im Körper ablaufenden Prozessen orientieren.

3.6.1 Nierenentwicklung

Die natürliche Nierenentwicklung ist der Goldstandard für die gerichtete Differenzierung, mit der in vitro Gewebe erzeugt wird, das seinen In-vivo-Gegenstücken möglichst ähnlich ist. Jahrelange Forschung hat gezeigt, dass bestimmte Signalwege die Entwicklung, Gewebestruktur und Induktion von Organvorläufern während der Embryonalentwicklung steuern (siehe auch Frum/Spence, Kap. 3.1). Diese Signalwege sind wesentlich für die kontinuierliche Entwicklung von Geweben aller drei Keimblätter (Entoderm, Mesoderm und Ektoderm, die Niere wird aus dem Mesoderm gebildet; siehe auch Einleitung, Kap. 2.1) während der Embryonalentwicklung. In der Säugerniere durchläuft die Entwicklung der Nephrone drei Stadien: Pronephros, Mesonephros und Metanephros. Metanephros bezeichnet die letzte Entwicklungsstufe der Nierenentwicklung – die ausgewachsene Niere. Für die Induktion nierenspezifischer Zelllinien in gerichteten Differenzierungsprotokollen sind die Reihenfolge und biochemischen Eigenschaften der Signalwege sowie die zeitliche Aufeinanderfolge von Zwischenstadien von wesentlicher Bedeutung.

3.6.2 3-D-Nierenorganoide

Diese entwicklungsbiologischen Erkenntnisse in Verbindung mit fortgeschrittenen Techniken der gerichteten Differenzierung von hPS-Zellen ermöglichten die Herstellung dreidimensionaler Nierenorganoide, also von Mini-Nieren in einer In-vitro-3-D-Mikroumwelt. Dabei wird mittels Transkriptionsfaktoren und Zusätzen im Nährmedium nacheinander die Bildung verschiedener Vorläuferzellen angeregt. Diese ähneln menschlichen Nieren in Gewebeaufbau, Zellzusammensetzung und Differenzierung. Mit den neuen Methoden der Einzelzellanalytik[33] lässt sich zudem die Entwicklung der einzelnen Stammzellen bis hin zum Organoid nachverfolgen. Zellen so generierter

33 Siehe hierzu Walter/Schickl (2019): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Kostenlos abrufbar unter: https://www.gentechnologiebericht.de/fileadmin/user_upload/Webseitendateien/Dokumente/BBAW_Einzelzellanalyse_A5_PDF-A1-b.pdf [19.05.2020].

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Organoide weisen ähnliche Genexpressionsmuster auf wie Zellen früher embryonaler Nieren. Die Erkenntnisse der Nierenentwicklung beeinflussen jedoch nicht nur die Herstellung von Organoiden, die Forschung an Organoiden trägt ihrerseits dazu bei, diese Entwicklungsprozesse besser zu verstehen. So können beispielsweise Hypothesen über die notwendigen Faktoren für eine normale Nierenentwicklung gebildet und an Organoiden getestet werden.

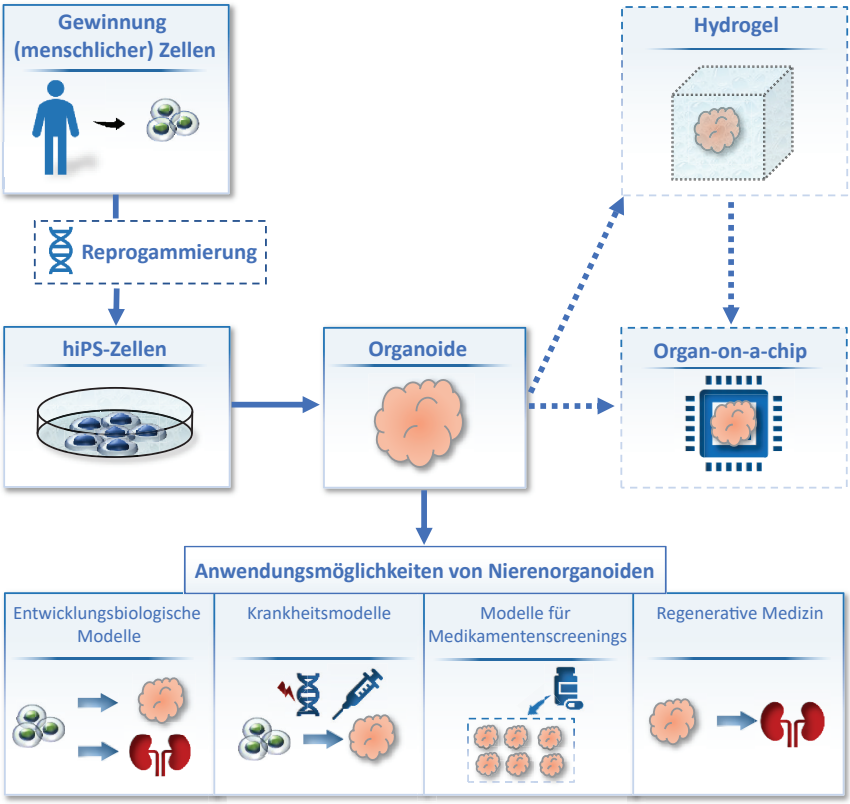
3.6.3 Herausforderungen und Ausblick

Eine große Herausforderung für die Erforschung der Nierenentwicklung besteht darin, das Zusammenspiel von Blutgefäßen mit anderen Zellen und abführenden Leitungssystemen besser zu verstehen und in Organoiden nachzubilden. Die Bildung von Blutgefäßen in den Nieren ist in zwei voneinander getrennte Prozesse untergliedert: die Vaskularisierung (Neubildung von Blutgefäßen) und die Angiogenese (Blutgefäßentwicklung aus bereits angelegten Blutgefäßen, etwa in der Embryogenese, der Wundheilung oder bei Krankheiten). Die genauen Wechselwirkungen und das Zusammenspiel beider Prozesse sind noch unbekannt. Bisherige Organoide enthalten grundsätzlich keine funktionsfähigen Blutgefäße. Erste 3-D-Nierenorganoide enthielten allerdings wenige vaskuläre Zellen, die die Bildung kleiner Blutgefäße nachahmten, wie sie in sich entwickelndem Nierengewebe stattfindet. Die Glomeruli (filternde Bereiche der Nephrone) blieben dabei aber ohne Blutgefäße. Dagegen konnten an transplantierten Organoiden im Tierversuch Blutgefäße in den Glomeruli nachgewiesen werden. Derartige Versuche zur Bildung von Blutgefäßen sind vielversprechend und laufen derzeit noch. Die mangelnde Filtrationsleistung der Nierenorganoide aufgrund fehlender Durchblutung sowie ein Mangel an abführenden Leitungssystemen für das Filtrat ist ein Problem von Nierenorganoiden, das bislang noch nicht gelöst werden konnte. Trotz der großen Erfolge der letzten Jahre werden verbesserte Protokolle und Modifikationen benötigt, um Probleme der Gewebereifung, eines mit Blut durchströmbaren Gefäßsystems und der Systemintegration sowie der Reproduzierbarkeit lösen zu können

In Verbindung mit Organ-on-a-chip-Technologien (siehe auch Einleitung, Kap. 2.1) könnten Nierenorganoide auch zur klinischen Nutzung gelangen (siehe Abbildung 1). Durch unser zunehmendes Wissen über die Nierenentwicklung und die Kombination mit diesen neuen Techniken sind in jedem Fall große Fortschritte in der Nierenorganoidforschung zu erwarten.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Abbildung 1: Zur Anwendung von Nierenorganoiden



Humane induzierte pluripotente Stammzellen (hiPS-Zellen) können von Patientinnen und Patienten gewonnen werden, um (patientenspezifische) Nierenorganoide herzustellen. Dabei können auch genetische Modifikationen eingeführt werden, um die Organoide als Krankheitsmodelle oder zur Erprobung genetischer Therapien einsetzen zu können. Die erhaltenen Nierenorganoide können in Hydrogelen und/oder Organ-on-a-Chip-Systemen verwendet werden, um eine größere Ähnlichkeit mit der Situation in vivo herzustellen. Als Entwicklungsmodelle können sie dazu genutzt werden, um neue Erkenntnisse zur Nierenentwicklung zu generieren und Nierenmodelle zu verbessern. Organoide Krankheitsmodelle können entweder durch genetische Veränderung oder durch Kontakt mit krankheitsauslösenden Stoffen hergestellt und zur Entwicklung neuer Therapien eingesetzt werden. Nierenorganoide bieten auch eine wertvolle Plattform zur Durchführung von Medikamentenscreenings und Toxizitätstests in großem Maßstab. Schließlich können sie auch zum Ziel der Wiederherstellung einer funktionierenden Niere in der regenerativen Medizin beitragen.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Cindrilla Chumduri und Margherita Yayoi Turco

3.7 Organoide des weiblichen Reproduktionstraktes[34]

Zusammengefasst und aus dem Englischen übersetzt von Lilian Marx-Stölting und Thomas Burgold

Einleitung

Der Reproduktionstrakt der Frau erfüllt verschiedene Funktionen, die in erster Linie die Geburt von Nachkommen ermöglichen und somit den Fortbestand der menschlichen Spezies sichern. Er reguliert nicht nur die Eizellreifung und bietet eine schützende Umgebung für die Befruchtung der Eizelle sowie die anschließende Einnistung (Implantation) des Embryos, sondern übernimmt auch dessen Ernährung und gewährleistet dadurch Wachstum und Entwicklung des Embryos. Nach der Geburt regeneriert sich der weibliche Reproduktionstrakt und ermöglicht so den Beginn einer erneuten Schwangerschaft.

Seit Kurzem sind Wissenschaftler in der Lage, Teile des komplexen weiblichen Reproduktionstraktes mithilfe dreidimensionaler organähnlicher Zellstrukturen, sogenannter Organoide, nachzubilden. Im Folgenden werden der aktuelle Forschungsstand und Anwendungspotenziale dieser vielversprechenden In-vitro-Modelle, sowie ihr möglicher Beitrag zur Verbesserung der reproduktiven Gesundheit von Frauen, diskutiert.

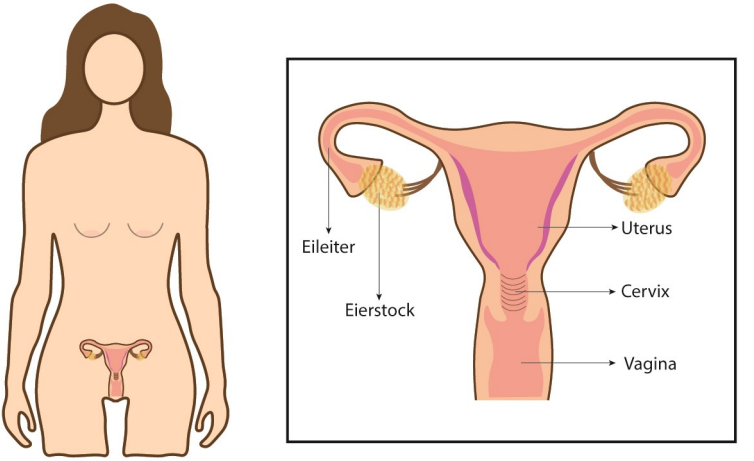
Der weibliche Reproduktionstrakt besteht aus verschiedenen Bereichen (siehe Abbildung 1): den Eierstöcken, in denen die Eizellen heranreifen und freigesetzt werden, den Eileitern, die die Eizelle nach dem Eisprung und der Befruchtung in die Gebärmutter (Uterus) transportieren, dem Uterus, in dem die Implantation des Embryos und die Schwangerschaft stattfinden, und dem Gebärmutterhals (Cervix), der den Uterus mit der Vagina verbindet und durch den die Samenzellen in den Uterus eindringen. Die Schleimhaut, die all diese verschiedenen Regionen umgibt, ermöglicht den Transport

34 Dieser Beitrag ist eine deutsche Zusammenfassung des Review-Artikels „Organoids of the Female Reproductive Tract“ von Cindrilla Chumduri und Margherita Yayoi Turco, der 2020 im *Journal of Molecular Medicine* erschienen ist und eine umfangreiche Darstellung des wissenschaftlichen Sachstands sowie der aktuellen Literatur zum Thema (Stand: Frühjah 2020) bietet.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

von Ei- und Samenzellen und den erfolgreichen Transfer der befruchteten Eizelle in den Uterus. Zudem verhindert die Schleimhaut das Eindringen von Krankheitserregern.

Abbildung 1: Anatomie des menschlichen Reproduktionstraktes mit zwei Eierstöcken, zwei Eileitern, Uterus, Cervix und Vagina



Die vielfältigen Funktionen des weiblichen Reproduktionstraktes während Menstruationszyklus, Schwangerschaft und Geburt hängen von einer ausgeglichenen und dynamischen Hormonregulation ab. Dabei steuern Hormone des Hypothalamus, der Hypophyse[35] und der Eierstöcke durch ihr Zusammenspiel die Wechselwirkungen zwischen Epithel-, Stroma-[36] und Immunzellen. Störungen dieser Prozesse führen zu einem Zusammenbruch der Homöostase, also des dynamischen Gleichgewichtes innerhalb des weiblichen Reproduktionstraktes. Die Folgen können nicht nur reproduktives

35 Der Hypothalamus ist ein Teil des Zwischenhirns und zentrale Regulationsstelle zwischen dem endokrinen System (dem Hormonsystem) und dem Nervensystem. Die Hypophyse ist ein endokrines Organ im Nervensystem, d. h. es stellt Hormone her und schüttet diese aus.

36 Die Zellen des Epithelgewebes bedecken die inneren und äußeren Körperoberflächen (Oberflächenepithel) und sind funktioneller Bestandteil von sekretproduzierenden Drüsen (Drüsenepithel). Stromazellen bilden das Bindegewebe eines Organs und üben in diesem eine Stütz- und Ernährungsfunktion aus.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Versagen sein, sondern auch eine Reihe von Krankheiten, darunter Endometriose[37] und Karzinome (Krebs). Obwohl viele Frauen an diesen Erkrankungen leiden, ist das Wissen um ihre Entstehung noch begrenzt und es fehlen effiziente Behandlungsmöglichkeiten. Das zunehmende Alter von Müttern, ungünstige Ernährungsweisen und weitere Lebensstilveränderungen sowie verschiedene Umweltfaktoren (wie etwa Stoffe, die das Hormonsystem stören, sogenannte endokrine Disruptoren) führen zu einer Zunahme dieser Erkrankungen. Daher ist ein besseres Verständnis der zellulären und molekularen Mechanismen, die den Prozessen im weiblichen Reproduktionstrakt zugrunde liegen, von immer größerer Bedeutung.

Organoidsysteme stellen wichtige experimentelle Modelle dar, die zum einen die zelluläre Heterogenität und zum anderen die physiologischen, anatomischen und funktionellen Eigenschaften der Organe in vitro nachbilden können. Diese Organoidkulturen können entweder aus pluripotenten oder aus gewebespezifischen (adulten) Stammzellen gewonnen werden.[38] Organoide aus adulten Stammzellen können dabei sowohl aus gesundem als auch aus erkranktem Gewebe gezüchtet werden. Dies ermöglicht nicht nur die Untersuchung von normalen physiologischen Vorgängen, sondern ebenso von gestörten krankheitsspezifischen Abläufen. Darüber hinaus können Organoidsysteme für die Medikamentenentwicklung und die personalisierte Medizin genutzt werden.

3.7.1 Organoide als Werkzeuge zur Erforschung des weiblichen Reproduktionstraktes

Vor der Entdeckung und Entwicklung von Organoiden wurde der weibliche Reproduktionstrakt typischerweise an aus Geweben isolierten Zellen (sogenannten Primärzellen), an von Karzinomen abgeleiteten Zelllinien[39] oder direkt an entnommenen Geweben erforscht. Diese Methoden weisen jedoch zahlreiche Nachteile auf: Primärzellen haben in vitro nur eine kurze Lebensspanne und lassen sich daher nicht dauerhaft kultivieren. Die gebräuchlichen Zelllinien aus Karzinomen weisen zum einen, im Vergleich zu gesunden Zellen, eine veränderte Chromosomenanzahl sowie andere

37 Eine Endometriose liegt vor, wenn gebärmutterschleimhautartige Zellen außerhalb der Gebärmutter wachsen.

38 Zur Beschreibung und Gewinnung von Organoiden aus verschiedenen Stammzelltypen siehe Einleitung, Kap. 2.1.

39 Eine Zelllinie besteht aus Zellen, die durch Teilung auseinander hervorgehen und die in vitro immer weiter vermehrt werden können. Ein Beispiel für eine sehr gebräuchliche Zelllinie sind sogenannte HeLa-Zellen, die aus Tumorgewebe der Patientin Henrietta Lacks gewonnen wurden.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

genetische Auffälligkeiten auf. Zum anderen repräsentieren sie nicht die Heterogenität der Tumormasse, da jeweils nur die Zellen selektiert werden, welche sich gut in vitro vermehren lassen. Darüber hinaus werden in einschichtigen Zellkulturen viele Funktionen des weiblichen Reproduktionstraktes nicht nachgebildet und können somit auch nicht erforscht werden. Der Einsatz von Organoiden kann diese Probleme zum Teil lösen: sie können langfristig am Leben erhalten und vermehrt werden, sie bestehen aus mehreren Zelltypen, die sich selbst dreidimensional organisieren und sie besitzen funktionelle Fähigkeiten, die denen des Ursprungsorgans entsprechen.

Abhängig von bestimmten Wachstumsfaktoren und Hormonen können derzeit (Stand April 2020) bei Menschen aus einigen, bei Mäusen aus allen Bereichen des weiblichen Reproduktionstraktes Organoide gezüchtet werden. Diese Organoidkulturen bestehen aus den Epithelzellen des jeweiligen Organs. Für die Entwicklung menschlicher Eierstock-Organoide wird gegenwärtig noch nach optimalen Kulturbedingungen geforscht, da sie sich bisher nur langsam vermehren. Eileiter-Organoide können aus primären Epithelzellen des menschlichen Eileiters kultiviert werden. Die Innenschicht des Uterus, die Gebärmutterschleimhaut (Endometrium), kann bereits mit einer Erfolgsrate von fast 100 % aus menschlichen Zellen gezüchtet werden. Möglich ist dies von Gewebeproben aus allen Stadien des Menstruationszyklus – auch von menopausalen und schwangeren Gewebespenderinnen. Ähnlich der Gebärmutterschleimhaut reagieren auch Endometrium-Organoide auf Hormone. Darüber hinaus gibt es Gebärmutterhals-Organoide und vaginale Organoide; Letztere allerdings bislang nur im Mausmodell.

3.7.2 Organoide als Werkzeuge zur Untersuchung von Krankheiten des weiblichen Reproduktionstraktes

Organoidsysteme können verschiedene Krankheiten des weiblichen Reproduktionstraktes nachbilden. Dazu gehören Endometriosen, Gebärmutterschleimhautkrebs, Eierstockkrebs, Gebärmutterhalskrebs und Infektionskrankheiten. Endometriosen treten bei ungefähr 10 % der Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter auf. Sie führen oft zu Schmerzen und chronischen Entzündungen und sind verbunden mit einer Anfälligkeit für Unfruchtbarkeit sowie für Brust- und Eierstockkrebs. Der Krankheitsverlauf wird in vier Stadien von I (mild) bis IV (schwer) unterteilt. Es wurde bereits eine Biobank mit Organoiden von Endometrioseherden aus verschiedenen klinischen Stadien eingerichtet. Die Organoide behielten auch in Kultur viele der Eigenschaften des ursprünglichen Endometrioseherdes, wie beispielsweise die Expression bestimmter Gene. Dass menschliche Organoide aus Endometrioseherden auch bei einer Injektion in Mäuse En-

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

dometriose verursachen, zeigt ebenfalls, wie stark die Organoide die Eigenschaften des kranken Gewebes beibehalten. Als neues, sehr wirklichkeitsgetreues in vitro Modell der Endometriose erlauben die Organoide nicht nur die Erforschung der Krankheitsentstehung, sondern können auch zur Erforschung möglicher medikamentöser Behandlungen genutzt werden.

Gebärmutterschleimhautkrebs (Endometriumkarzinom) ist die häufigste gynäkologische Krebserkrankung. Es wurden bereits Organoide aus verschiedenen Stadien der Krebsentstehung gewonnen. Sie bilden den zellulären Aufbau sowie genomische und transkriptomische[40] Eigenschaften des Tumors nach, aus dem sie gewonnen wurden. Bislang wurde zur Behandlung der betroffenen Patientinnen Strahlen- oder Chemotherapie eingesetzt, die sich gegen sich teilende Zellen richten. Nun gibt es Hoffnung, individuelle Tumore über ihre spezifischen Eigenschaften oder genetischen Programme angreifen zu können. Um hierfür geeignete Wirkstoffe zu identifizieren, können Medikamentenscreenings in kleinen Biobanken mit aus Endometriumkarzinomen hergestellten Organoiden getestet werden. So wurden beispielsweise Organoidlinien zusammen mit verschiedenen Chemotherapeutika kultiviert, woraufhin die Organoidlinien unterschiedliche Reaktionen zeigten. Dieses Vorgehen könnte auch für die personalisierte Medizin im Bereich der Krebsforschung, insbesondere der Medikamentenentwicklung bedeutsam werden (zu Organoiden in der Krebsforschung siehe Kretzschmar, Kap. 3.4).

Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom) ist nach dem Endometriumkarzinom der zweithäufigste Genitaltumor der Frau. Die Erkrankung ist mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden, da sie häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium erkannt wird. Fünf Jahre nach der Diagnose liegt die Überlebensrate bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Tumorstadium nur bei 25 %. Eierstockkrebs wird in mehrere Tumorsubtypen unterteilt, welche ein breites Spektrum verschiedener genetischer und pathologischer Charakteristika aufweisen. Es konnten bereits verschiedene Typen von Eierstockkrebs als Organoide gezüchtet und für Medikamentensensitivitätstests genutzt werden.

Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom) führt jährlich zu 300.000 Todesfällen weltweit. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer Früherkennung. Tumor-Organoide aus Biopsien von Gebärmutterhalskrebs erlauben es, die Krebsentstehung zu untersuchen sowie therapeutische Ziele zu identifizieren.

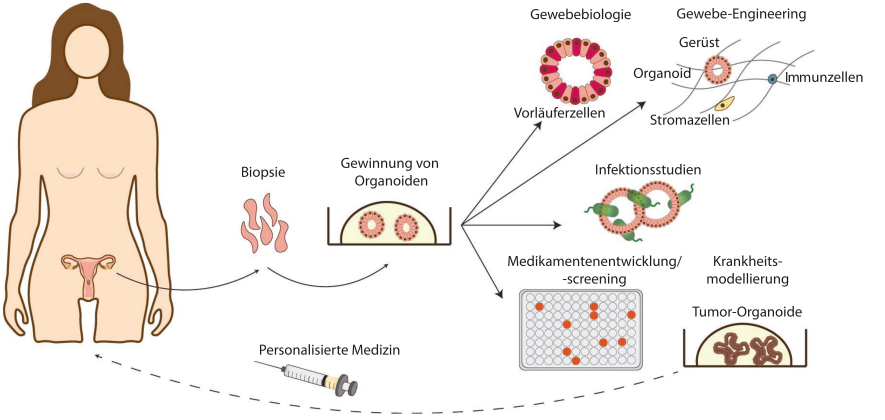
Infektionen des weiblichen Reproduktionstraktes können auftreten, wenn die üblichen symbiotischen Mikroorganismen von krankheitserregenden (pathogenen) Mi-

40 Genomische und transkriptomische Eigenschaften beziehen sich auf die vorhandenen Gene sowie das Muster der Genexpression im Tumorgewebe.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

kroorganismen verdrängt werden. Diese können dann in die oberen Reproduktionsorgane einwandern. Die wichtigsten Pathogene des weiblichen Reproduktionstraktes sind *Treponema pallidium* (Syphilis), *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, das humane Papillomavirus (HPV) und Herpes Simplex Virus. Infektion mit HPV kann zu Zervixkarzinom führen, und eine gleichzeitige Infektion mit *Chlamydia trachomatis* steht im Verdacht, die Krebsentstehung zu beschleunigen. Bisher fehlen jedoch adäquate humane Modelle, um diese Infektionen und die Krebsentstehung zu untersuchen. Es wurde aber kürzlich gezeigt, dass Chlamydien Organoide infizieren können und sich in den Zellen vermehren können. Es besteht daher die Hoffnung, dass sie als neues Modell auch von Ko-Infektionen zum besseren Verständnis der Interaktionen zwischen Wirt und Pathogen und der Krebsentstehung beitragen können (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Zukünftige Anwendungen von Organoiden des weiblichen Reproduktionstraktes



3.7.3 Zukünftige Entwicklungen und Anwendungspotenziale

Die sich abzeichnenden Entwicklungen in der Forschung an Organoiden des weiblichen Reproduktionstraktes sind vielfältig und spannend. Mögliche Anwendungen der Organoidtechnologie betreffen:

(i) den Einsatz von Genome-Editing, d. h. die Modifikation von Organoiden mit Genscheren (etwa CRISPR/Cas9), die es unter anderem ermöglichen, die Auswirkungen des Ausschaltens einzelner Gene auf die Entwicklung der Organoide zu untersuchen;

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

(ii) die Nutzung für die personalisierte Medizin, etwa über die Generierung patientenspezifischer Organoide, an denen vorab getestet werden kann, welches Medikament bei der jeweiligen Patientin wirksam sein könnte;

(iii) das Bioengineering (siehe Teriyapirom/Batista-Rocha/Koo, Kap. 3.3), also die Kultivierung von Organoiden zusammen mit weiteren Zelltypen wie Blutgefäßen, Nervenzellen, Stromazellen und umgebender extrazellulärer Matrix; sowie

(iv) Organoide zur Untersuchung der frühen Schwangerschaft, etwa auch mittels Plazenta-Organoiden. Es könnte auch die Untersuchung einer Implantation in der Petrischale („implantation in a dish") möglich werden, indem man Organoide mit natürlichen oder synthetischen Embryonen gemeinsam kultiviert.

Diese neuen Ansätze werden das Forschungsfeld weiter voranbringen und Einschränkungen in der Nutzung aktueller Organoidsysteme überwinden. Während neue Technologien so die Grenzen dessen, was im Labor machbar ist, immer weiter verschieben, ist es jedoch erforderlich, auch die ethischen Fragen zu betrachten, die mit der Nutzung von Organoiden verbunden sein können (siehe Schicktanz, Kap. 6, und Nicolas/Etoc/Brivanlou, Kap. 5).

3.7.4 Fazit

Der weibliche Reproduktionstrakt durchläuft während des Lebens einer Frau dramatische Veränderungen. Seine Funktionsfähigkeit ist dabei essenziell für die reproduktive Gesundheit und das Wohlbefinden der Frau. Die Forschung auf diesem Gebiet wurde lange durch das Fehlen physiologisch bedeutsamer Modelle erschwert. Die beschriebene Entwicklung von Organoiden des weiblichen Reproduktionstraktes kann sowohl gesundes als auch krankes Gewebe sowie deren zentrale anatomische, molekulare und funktionelle Eigenschaften nachbilden. Die Erforschung des weiblichen Reproduktionstraktes wird durch alle beschriebenen Entwicklungen nicht nur transformiert, sondern auch entscheidend vorangebracht.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Özge Kayisoglu, Nicolas Schlegel und Sina Bartfeld

3.8 Die zelluläre Grenzschicht im Magen-Darm-Trakt und ihre Funktion in der Immunabwehr: Organoide als Modell des gastrointestinalen Epithels[41]

Zusammengefasst und aus dem Englischen übersetzt von Lilian Marx-Stölting

Der menschliche Körper kommt ständig in Berührung mit Mikroorganismen. Dabei müssen die Schnittstellen zwischen Körper und Umwelt einerseits eine gute Zusammenarbeit mit den Kommensalen[42] gewährleisten, andererseits gleichzeitig eine Barrierefunktion hinsichtlich eindringender Krankheitserreger erfüllen. Die Deckgewebe (Epithelien), welche die Grenzen des Körpers auskleiden, enthalten eine Vielzahl verschiedener angeborener Immunsensoren, wie etwa bestimmte Rezeptoren, die Entzündungsreaktionen auslösen, wenn Mikroorganismen in den Körper eindringen. Eine Fehlfunktion dieses komplizierten Systems kann zu akuten Erkrankungen wie Gastritis, Gastroenteritis oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) mit den Unterformen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa oder auch nekrotisierender Enterokolitis führen. Die Komplexität der diesen gastrointestinalen (Magen und Darm betreffenden) Erkrankungen zugrunde liegenden zellulären Interaktionen, ihre molekularen Grundlagen und ihre Entwicklung sind jedoch noch wenig verstanden. In den letzten Jahren wurden Organoide aus intestinalen Stammzellen als vielversprechendes neues Modell entwickelt, um biologische Prozesse und die Entstehung von Krankheiten besser zu verstehen. Darüber hinaus ermöglichen sie die Erforschung der angeborenen

41 Dieser Beitrag ist eine deutsche Zusammenfassung des Review-Artikels „Gastrointestinal epithelial innate immunity – regionalization and organoids as new model" von Özge Kayisoglu, Nicolas Schlegel und Sina Bartfeld, der 2020 im *Journal of Molecular Medicine* erschienen ist und eine umfangreiche Darstellung des wissenschaftlichen Sachstands sowie der aktuellen Literatur zum Thema (Stand Sommer 2020) bietet.

42 Als Kommensalen bezeichnet man Organismen, die sich von Nahrungsrückständen eines Wirtsorganismus ernähren, ohne ihn dabei zu schädigen. Dass er den Wirt nicht schädigt, unterscheidet ihn vom Parasiten. Der menschliche Darm wird von einer Vielzahl von Bakterien besiedelt, die dort als Kommensalen oder Symbionten (in Wechselbeziehung stehenden Organismen) leben. Von Symbionten spricht man, wenn die eingegangene Beziehung für beide Partner von Vorteil ist.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

epithelialen Immunität in vitro. Im Fokus dieses Kapitels steht die gastrointestinale epitheliale Barriere und deren Rolle für die Immunfunktion und die Entwicklung der angeborenen Immunität.

3.8.1 Einführung

Gastrointestinale entzündliche Erkrankungen weisen sehr unterschiedliche und nur unvollständig verstandene Entstehungsmechanismen und Verläufe auf, haben jedoch gemeinsam, dass die Schnittstelle zwischen Umwelt und Körper erheblich gestört ist. Unter normalen Bedingungen wird diese Schnittstelle vom Epithel gebildet, das nicht nur als physiologische Barriere, sondern auch als zentraler Regulator der angeborenen Immunantwort fungiert. Es wird vermutet, dass Fehlfunktionen des Epithels eine wichtige Rolle bei der Entstehung der meisten gastrointestinalen Störungen spielen, auch wenn ihr genauer Beitrag bisher schwer zu bestimmen ist. Allerdings gibt es eine anhaltende Debatte darüber, ob Veränderungen des Darmepithels Ursache oder Folge der oben genannten Erkrankungen sind. Dies gilt besonders für die Rolle der angeborenen Immunantwort. Ein wesentliches Hindernis für ein besseres Verständnis des krankheitsspezifischen Beitrags der Darmepithelzellen war bislang der Mangel an geeigneten experimentellen Modellen. Mit den jüngsten Entwicklungen auf dem Gebiet der Organoidtechnologie wurde jedoch ein wichtiger Schritt getan, um die spezifische Rolle der Beteiligung der Epithelien bei gastrointestinalen Erkrankungen besser zu verstehen, da dieses Modellsystem die Erzeugung primärer Epithelkulturen aus Darmepithel-Stammzellen ermöglicht. Im Folgenden werden Erkenntnisse aus Studien mit Organoiden und deren Potenzial für die Untersuchung der epithelialen angeborenen Immunität diskutiert.

3.8.2 Die gastrointestinale epitheliale angeborene Immunbarriere

Der Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt) reicht von der Mundhöhle über die Speiseröhre, den Magen, den Dünndarm und den Dickdarm bis hin zum After und dient in erster Linie der Verdauung der Nahrung. Der Dünndarm und der Dickdarm haben eine Fläche von etwa 30-40 m^2; diese stellt im Vergleich zur Lunge mit 50 m^2 die zweitgrößte Oberfläche des menschlichen Körpers dar. Der GI-Trakt ist von einer Vielzahl von Kommensalen, Symbionten und gelegentlich auch Krankheitserregern besiedelt. Die mikrobielle Besiedlung steigt dabei im räumlichen Verlauf des GI-Traktes an, mit weniger als 10^3 Mikroben/ml im Magen bis hin zu 10^{11}-10^{12} Mikroben/ml im Dickdarm. Das Mikrobiom (die Gesamtheit der den Körper besiedelnden Mikroorganismen) ist

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

wesentlich an einer Vielzahl von Prozessen beteiligt, die für die Aufrechterhaltung der Funktionsfähigkeit des Darms (Homöostase) wichtig sind. Allerdings kann das Einwandern von Bakterien aus dem Darminnenraum (dem Lumen) über die epitheliale Barriere in den Körper zu einer tödlichen Entzündungsreaktion im gesamten Körper führen.

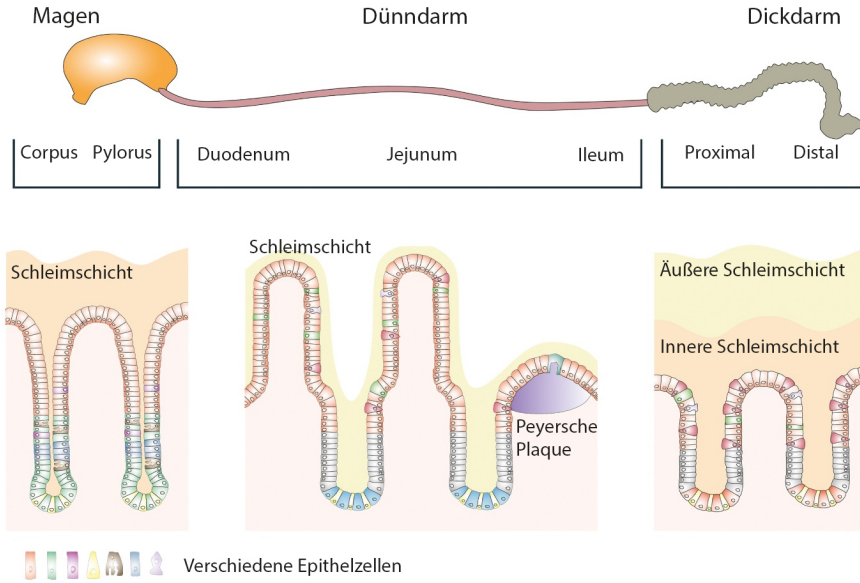
Daher vermitteln verschiedene Systeme zwischen dem für Verdauung und Ernährung notwendigen Kontakt mit dem Inhalt des Darms und der Erkennung und Bekämpfung von Krankheitserregern. Diese Doppelfunktion spiegelt sich in der Gewebearchitektur und Zelldynamik der Epithelschicht wider, die als einschichtige zelluläre Auskleidung den Körper von der Darmflora trennt (siehe Abbildung 1). Epithelzellen bilden durch ihre enge Verzahnung und die von ihnen abgesonderte Schleimschicht eine physische Barriere, geben chemische Abwehrproteine ab und sind mit angeborenen Immunrezeptoren ausgestattet, um Mikroorganismen zu erkennen. Dadurch können sie eindringende Krankheitserreger wahrnehmen und in der Folge spezialisierte Immunzellen rekrutieren, die bei der Bekämpfung der Infektion helfen.

Die Wände des Magens und des Darms sind mit zahlreichen kleinen flaschenförmigen Einstülpungen versehen. Die Epithelien sind eine dünne Schicht spezialisierter Zellen, die die gesamte Wand einschließlich der Einstülpungen auskleiden. Die Zellen des Epithels, die nahe am Lumen des Magen-Darm-Traktes sind, müssen die Nährstoffe aus dem Darminnenraum aufnehmen, sind dadurch aber einer möglichen Infektion durch Krankheitserreger ausgesetzt. Der Körper wirkt dieser Gefahr entgegen, indem er diese Oberflächenzellen ständig erneuert. Der dadurch entstehende Bedarf an neuen Zellen wird durch ständige Teilung von adulten Stammzellen gedeckt, die wiederum in den Einstülpungen liegen und dort geschützt sind vor Kontakt mit dem Inhalt des Magen-Darm-Traktes.

Die Interaktion zwischen der Darmflora und den aufgenommenen Krankheitserregern mit Epithelzellen wird durch verschiedene Rezeptoren (Mustererkennungsrezeptoren, sogenannte PRRs) vermittelt, die eine Schlüsselrolle bei der Erkennung von Mikroben-assoziierten molekularen Mustern (MAMPs) spielen. Sie erkennen zwar unterschiedliche Muster, teilen aber auch einen gemeinsamen zentralen Signalweg (den sogenannten NF-κB-Signalweg). Nach der PRR-Aktivierung in Epithelzellen induzieren nachgeschaltete Signalkaskaden die Expression verschiedener zellulärer Botenstoffe (Zytokine und Chemokine), um die spezialisierten Immunzellen des angeborenen und des adaptiven Immunsystems zu aktivieren und damit eine Entzündungsreaktion auszulösen, wodurch die Infektionen bekämpft werden können. Man geht davon aus, dass die PRR-Signalübertragung nicht nur einen wesentlichen Einfluss auf die Patho-

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Abbildung 1: Überblick über das gastrointestinale Epithel



Die beiden Hauptregionen des Magens sind Korpus und Antrum (Pylorus). Das Magenepithel ist aus flaschenartigen Einstülpungen (Magendrüsen) aufgebaut. Das Epithel besteht aus schleimproduzierenden Gruben- und Drüsenzellen, Hauptzellen, die das Verdauungsenzym Pepsinogen absondern, Parietalzellen zur Säureproduktion, endokrinen Zellen, Büschelzellen und Stammzellen. Der Dünndarm wird in drei Hauptteile unterteilt: den Zwölffingerdarm (Duodenum), den Leerdarm (Jejunum) und den Krummdarm (Ileum). Das Dünndarmepithel ist in Krypten und Zotten organisiert, während der Dickdarm nur Krypten mit einer flachen Oberfläche besitzt. Beide Organe verfügen über resorptive Enterozyten und sekretorische Zellen, wie z.B. schleimproduzierende Kelchzellen, hormonproduzierende enteroendokrine Zellen und Büschelzellen. Darüber hinaus enthält das Dünndarmepithel auch Paneth-Zellen, die antibakterielle Peptide produzieren, sowie spezialisierte Mikrofaltenzellen (M-Zellen) auf den Peyerschen Plaques, die Wechselwirkungen zwischen den Mikroorganismen und dem Immunsystem ermöglichen.

generkennung, sondern auch auf die Erhaltung der Funktionsfähigkeit des Gewebes (Gewebehomöostase) und Entzündungskrankheiten hat.

3.8.3 Organoide bieten die Möglichkeit, die epitheliale PRR-Funktion direkt zu untersuchen

Bei der Erforschung der PRR-Signale in Epithelzellen besteht eine Schwierigkeit darin, epitheliale Signale von denen der infiltrierenden Immunzellen zu unterscheiden und reines Epithel zu gewinnen. Mit Organoiden, die aus Darm-Epithelzellen gewonnen

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

werden, steht nun ein reduktionistisches Versuchsmodell zur Verfügung, das Untersuchungen der angeborenen Immunantwort in reinen Epithelzellen ermöglicht.

Organoide, definiert als dreidimensionale Zellkulturen aus Stammzellen, die selbstorganisierend sind und einen Teil der Funktion des ursprünglichen Organs besitzen, können entweder aus im Gewebe befindlichen adulten Stammzellen oder aus pluripotenten Stammzellen gezüchtet werden (siehe Einleitung, Kap. 2.1). Wichtig ist, dass die Zellen langfristig – offenbar unbegrenzt – kultiviert werden können. Darmorganoide aus Mauszellen sind der Prototyp von Organoiden, die aus adulten Stammzellen gewonnen werden. Sie enthalten sowohl Stammzellen als auch differenzierte Zellen. Darüber hinaus organisieren sich die Zellen selbst in verschiedene Bereiche, so wie es auch im Gewebe ist: die Stamm- und Vorläuferzellen sind in einem Bereich äquivalent den Einstülpungen des Gewebes und die differenzierten Zellen, die sonst der Nährstoffaufnahme dienen wie die Enterozyten, sind in einem anderen Bereich äquivalent der Oberfläche des Gewebes, das in das Lumen des Darms reicht. Mithilfe von Wachstumsfaktoren oder Inhibitoren (Faktoren, die bestimmte Entwicklungspfade blockieren) können die Zellen auch zu bestimmten spezialisierten Zelllinien entwickelt werden. So kann während der Untersuchung von Organoiden der spezifische Beitrag von Epithelzellen in den Blick genommen werden. In Kokultivierungsexperimenten können zudem Reaktionen auf oder Interaktionen mit spezifischen Faktoren wie Entzündungsreizen, Mikroorganismen oder Immunzellen untersucht werden, um das komplizierte Zusammenspiel von Darmflora, Krankheitserregern, Immunzellen und Epithelzellen sichtbar zu machen.

3.8.4 Angeborene Immunsignale bei Aufrechterhaltung der Homöostase und Krankheit

Es ist schon lange bekannt, dass durch PRRs Pathogene erkannt werden können. Es ist aber ein eher neueres Konzept, dass dies nicht die einzige Funktion der PRRs ist, sondern dass PRR-vermittelte Signale auch unter normalen Bedingungen eine ganz wichtige Rolle spielen: Die Darmbakterien werden nicht nur toleriert, weil sie die Nährstoffverdauung unterstützen, sondern sie spielen eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der Homöostase und der korrekten Barrierefunktion des Epithels. Die genauen Mechanismen, die dabei wichtig sind, sind jedoch noch nicht verstanden. Die derzeitigen Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass eine andauernde Stimulation auf niedrigem Niveau wichtig ist, um die Barriere intakt zu halten. Wie Experimente mit Mäusen zeigten, bei denen man einzelne Gene stillgelegt hat, entsteht nicht sofort eine spontane Entzündungskrankheit, wenn einzelne PRRs ausgeschaltet sind.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Wenn aber ein Gen ausgeschaltet wird, das für ein Protein kodiert, das fast alle PRRs brauchen, um ihre Signale zu übermitteln (MyD88 heißt dieses Protein, es aktiviert den NF-kB-Signalweg), dann sind diese Mäuse anfälliger für Darmentzündungen und zeigen geringere Funktion der Becherzellen und der Paneth-Zellen, die beide für die Abwehr essenziell sind. Die Aktivierung des NF-kB-Signalweges ist zusätzlich auch ein wichtiges Überlebenssignal für die Zellen. Werden zentrale Proteine im NF-kB-Signalweg ausgeschaltet, so sterben Epithelzellen ab und die Barriere wird durchlässig für Bakterien, die dann im Gewebe eine Entzündung auslösen können. Experimente in Organoiden deuten außerdem darauf hin, dass angeborene Immunsignale das Überleben der Stammzellen unterstützt. Insgesamt ergibt sich hieraus die Theorie, dass nur kurzzeitig hohe Konzentrationen von mikrobiellen Molekülen die epitheliale Immunabwehr so aktiviert, dass eine Entzündung zur Abwehr von Pathogenen entsteht. Die niedrige Konzentration von mikrobiellen Molekülen, die im gesunden Darm an die Epithelzellen gelangen, ist hier wichtig für das Überleben der Zellen und die Integrität der Barriere.

3.8.5 Modellierung epithelabhängiger Komponenten von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen durch Organoide

Biobanken von Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen: Der Verlust der Integrität der Barrierefunktion der Darm-Epithelzellen ist ein definierendes Merkmal der CED, und scheint durch ein multifaktorielles Zusammenspiel von genetischer Prädisposition, Umweltfaktoren, Veränderungen der Darmflora und Veränderungen der lokalen und systemischen Immunantwort verursacht zu werden. Die Pathogenese der CED ist jedoch noch nicht vollständig verstanden. Ein besseres Verständnis des epithelspezifischen Beitrags zur Pathophysiologie der CED ist dringend erforderlich, um neue therapeutische Zielstrukturen zu identifizieren, die direkt eine Heilung der Schleimhaut und die Wiederherstellung der intestinalen Epithelbarriere ermöglichen. Humane Organoidmodelle könnten hier eine wichtige Rolle spielen und verschiedene Probleme, die der Einsatz von Mausmodellen mit sich bringt, überwinden.

Um Einblicke in die Epithelpathologie zu gewinnen, haben mehrere Forschungsgruppen lebende Biobanken aufgebaut, in denen Organoide verwahrt werden, die aus der Darmschleimhaut von einzelnen Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn generiert wurden. Dabei wurden Organoide sowohl von entzündeten als auch von nicht entzündeten Regionen der Darmschleimhaut generiert. Zusätzlich haben einige Studien auch zum Vergleich Organoide von Patienten mit anderen Krankheiten, nicht aber entzündlichen Darmerkrankungen herangezogen. Beim Vergleich von

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Organoiden aus entzündeten Regionen mit den gesunden Kontrollen zeigte, dass die im Darmepithel festgestellten Transkriptions- und Methylierungsunterschiede zum Teil in vitro erhalten blieben. Organoide von Patienten mit Morbus Crohn zeigten Störungen der Zellverbindungen auch unter Kulturbedingungen. Das Muster der Veränderungen wurde jedoch nur auf der Proteinebene, nicht aber auf der mRNA-Ebene[43] beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass es dauerhafte Veränderungen in posttranskriptionellen (nach der Übertragung der Information von der DNA auf die RNA) Modifikationen oder Proteinabbau in Organoiden von CED-Patienten gibt. Dies muss jedoch noch im Detail untersucht werden. Was genau die permanenten Veränderungen der Expressionsmuster des entzündeten Epithels auslöst, ist unklar. Obwohl man also vermuten kann, dass einige der permanenten Veränderungen der Darmepithelzellen von Patienten mit CED durch Veränderungen der angeborenen Immunsignale verursacht werden, sind die Beweise dafür derzeit rar. Zudem sind nicht alle Epithelveränderungen, die in den entzündeten Regionen im Darm beobachtet werden, dauerhaft im reinen Epithel vorhanden, was auf maßgebliche Einflüsse aus der lokalen Umgebung hinweist. In Zukunft sollten neue Studien mit komplexeren Organoidmodellen durchgeführt werden, die auch Immunzellen, inflammatorische Zytokinstimulation und Kokulturen mit Mikroorganismen einbeziehen, die diese Hypothese genauer untersuchen.

Regionale Identität im Darm und GI-Organoide: Viele entzündliche Erkrankungen des GI-Traktes sind segmentspezifisch, so wie Colitis ulcerosa, eine Unterform der CED, welche auf den Dickdarm beschränkt ist. Auch Krebs, der im GI-Trakt mit chronischen Entzündungen assoziiert ist, kommt praktisch nur im Magen und im Dickdarm und nur in sehr seltenen Fällen im Dünndarm vor. Die molekulare Grundlage dafür ist bisher unbekannt. Daher ist es wichtig, Unterschiede der verschiedenen Segmente zu analysieren. Der GI-Trakt besteht aus mehreren anatomisch definierten Segmenten mit sehr unterschiedlichen Funktionen. Die Hauptfunktion des Magens ist die Verdauung der Nahrung und die Abtötung der eindringenden Krankheitserreger durch die Magensäure. Die Nährstoffe müssen nicht bis zum Epithel gelangen; daher besitzt er eine schützende Schleimbarriere, die das Epithel nicht nur vor seiner eigenen Säure, sondern auch vor dem Inhalt des Magens schützt. Im Gegensatz dazu ist die Hauptfunktion des Dünndarms nicht nur die weitere Verdauung, sondern auch die

43 Als mRNA (abgekürzt für „messenger RNA“) oder Boten-RNA werden einzelsträngige Ribonukleinsäuren (RNA) bezeichnet, die im Körper als Matrize für die Synthese von Proteinen dienen. Sie werden in einem als Transkription bezeichneten Prozess basierend auf den zu einem Gen gehörenden Informationen der Desoxyribonukleinsäure (DNA) hergestellt.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Aufnahme von Nährstoffen. Dementsprechend hat der Dünndarm eine stark vergrößerte Oberfläche: Die Zotten ragen in das Darmlumen hinein und kommen so in engen Kontakt mit den Nährstoffen. Schließlich hat der Dickdarm die Funktion, Wasser zu resorbieren, und besitzt eine ausgedehnte, dicke und zweischichtige Schleimhülle, um Billionen von kommensalen Bakterien sicher beherbergen zu können. Der Dickdarm hat keine Zotten und die Krypten (mit Epithelzellen ausgekleidete Gruben) sind kleiner als die des Dünndarms. Diese Gewebearchitektur unterstreicht, dass die drei Darmsegmente ganz unterschiedliche Strategien entwickelt haben, um einen sicheren Abstand zwischen der Epithelzellschicht und der Darmflora zu wahren. Die MAMP-Erkennung und Aktivierung von Immunpfaden stellen eine weitere Stufe dieser unterschiedlichen Interaktion mit den Mikroorganismen dar. Neue Untersuchungen zeigen, dass diese Wege der angeborenen Immunantwort ebenfalls hochgradig segmentspezifisch organisiert sind.

Organoide ermöglichen durch Zugabe von Botenstoffen und der anschließenden Analyse der nachgeschalteten Zielgenexpression auch die Prüfung, ob ein bestimmter Signalweg im Epithel funktionsfähig ist. Dabei weisen Organoide beim Menschen und bei der Maus eine regionenspezifische Funktion auf: Jede Region des GI-Traktes exprimiert ihren spezifischen Satz von angeborenen Immungenen und nimmt damit unterschiedliche Moleküle von Mikroorganismen wahr. Gegenwärtig sind der zugrunde liegende molekulare Mechanismus sowie der evolutionäre Nutzen unklar. Wir vermuten, dass die Unterschiede der physikalischen und chemischen Barrieren, die die Epithelschichten in den verschiedenen Darmsegmenten bedecken, auf die unterschiedlichen Funktionen der jeweiligen Darmsegmente zurückzuführen sind (Verdauung vs. Nährstoffaufnahme vs. Wasserresorption). Es ist denkbar, dass die Schleimschichtdicke die Art der an den jeweiligen Stellen notwendigen PRRs beeinflusst. Es bleibt jedoch ein faszinierendes Rätsel, was genau die Struktur der Organisation der PPR prägt.

Die Entwicklung der regionalen Identität: Regionale Unterschiede im GI-Trakt treten während der Entwicklung auf und bleiben in adulten Stammzellen als Teil der Zellidentität im Erwachsenenalter erhalten. Organoide ermöglichen die Untersuchung dieser regionalen Unterschiede, ihrer Etablierung während der Embryogenese und ihrer Aufrechterhaltung im Erwachsenenalter. Sie eröffnen nun auch die Möglichkeit, das Ausmaß der regionalen Identität zu studieren, indem Organoide aus verschiedenen Segmenten des GI-Traktes miteinander verglichen werden. Der Vergleich von Organoiden verschiedener Entwicklungsstadien kann außerdem Aufschluss darüber geben, wie die regionale Spezifität entsteht. Dabei können sowohl Organoide aus pluripotenten Stammzellen interessant sein als auch Organoide aus adulten Stammzellen. Bei pluripotenten Stammzellen durchlaufen die Zellen die Entwicklungsstadien durch eine

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

genau abgestimmte Abfolge von Wachstumsfaktoren, die Entwicklung wird in der Kulturschale nachempfunden. Bei adulten Stammzellen werden hingegen Organoide von Geweben verschiedener Entwicklungsstufen generiert. Für beide ist es generell wichtig, Gewebe von verschiedenen Entwicklungsstufen zum Vergleich heranzuziehen.

Bei einem Vergleich von Organoiden aus adulten Stammzellen von Maus-Embryonen mit Organoiden aus adulten Stammzellen von adulten Mäusen wurde jetzt festgestellt, dass auch die angeborene Immunantwort des Epithels zumindest zum Teil bereits entwicklungsbiologisch festgelegt ist. Der verbleibende Teil der angeborenen Immunantwort des Epithels wird vermutlich durch die Umwelt reguliert, besonders in der Interaktion mit den Mikroorganismen nach der Kolonisierung des sterilen Darms während der Geburt.

Spezialisierte Zellen mit Immunfunktion im Epithel: Es ist schon länger bekannt, dass es bestimmte spezialisierte Epithelzellen gibt, die besondere Funktionen in der Immunerkennung innehaben. Die gezielte Differenzierung von Organoiden ermöglicht nun auch die Untersuchung dieser Zellen in einer Zellkultur.

Zellpolarität und seitenspezifische angeborene Immunantworten: Schließlich ist ebenfalls die Polarität der gastrointestinalen Epithelzellen zu berücksichtigen. Epithelzellen haben eine spezialisierte Oberseite, die dem Darmlumen mit seinen Mikroorganismen zugewandt ist, und eine spezialisierte Unterseite, die dem Gewebe zugewandt ist. Unter Homöostase gelangen MAMPs nur an die Oberseite. Wenn jedoch die epitheliale Barriere durchbrochen wird, können Mikroorganismen auch die untere Seite angreifen. Es wurde daher die Hypothese aufgestellt, dass Epithelzellen nur dann selektiv eine Entzündungsreaktion auslösen, wenn sie an der Unterseite stimuliert werden. Organoide erlauben nun die direkte funktionelle Prüfung seitenspezifischer Immunantworten, da die zelluläre Polarisierung in Organoiden erhalten bleibt. Die bisherigen Arbeiten dazu zeigen, dass es sowohl Rezeptoren gibt, die mikrobielle Moleküle auf der Seite des Darmlumens wahrnehmen, als auch Rezeptoren, die mikrobielle Moleküle nur speziell auf der Gewebeseite wahrnehmen. Es ist wahrscheinlich, dass Erstere eine Rolle spielen bei der oben erwähnten wichtigen Stimulation im gesunden Zustand zur Erhaltung der Funktionsfähigkeit der Barriere und Letztere eine Rolle bei der Erkennung von eindringenden Pathogenen.

3.8.6 Schlussfolgerungen und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass viele Krankheiten den GI-Trakt betreffend zwar noch unvollständig verstanden werden, dass aber immer mehr Hinweise auf eine entscheidende Rolle des Epithels in der Pathogenese hindeuten – auch wenn dessen

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

spezifische Rolle unklar ist. Insbesondere der angeborenen Immunantwort und der Barrierefunktion des Magen-Darm-Epithels wird eine wichtige Rolle zugeschrieben.

Das begrenzte Wissen über die angeborene Immunfunktion des gastrointestinalen Epithels wurde auf das Fehlen geeigneter experimenteller Modelle zurückgeführt. Mit der Einführung der Organoidtechnologie wurde ein wichtiger Schritt hin zur Überwindung dieses Problems getan. Organoide, die aus jeder Region des Gastrointestinaltraktes generiert werden können, können das vorhandene Wissen erheblich erweitern. Wie frühere Studien gezeigt haben, bietet die Erzeugung von Organoiden den entscheidenden Vorteil, dass die Reaktionen primärer gastrointestinaler Zellen beobachtet werden können – im Gegensatz zu transformierten Zelllinien, die meist aus gastrointestinalen bösartigen Tumoren erzeugt werden. Eines der faszinierendsten und interessantesten Merkmale von Organoiden ist, dass sie, wenn sie aus adultem Gewebe gewonnen werden, als Teil ihrer Zellidentität spezifische Merkmale des Segments des Gastrointestinaltraktes beibehalten, aus dem sie entstanden sind.

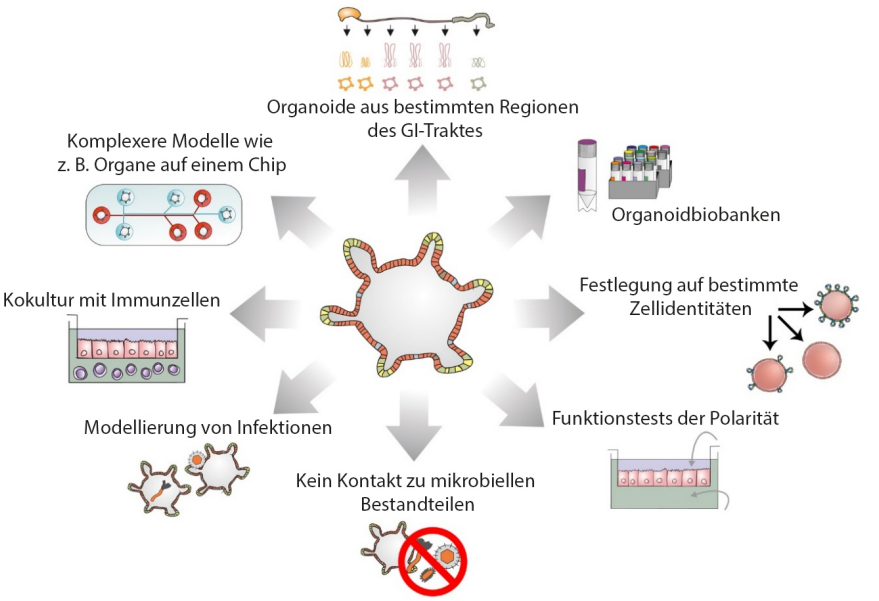
Bei der Untersuchung spezifischer Fragen, z. B. wie das Epithel auf die Umwelt reagieren oder mit ihr interagieren kann, bergen Organoide das Potenzial, sich auf das angeborene Immunsystem des Epithels zu fokussieren. Wie dargelegt, liegen widersprüchliche Daten über die detaillierten Expressionsmuster der beteiligten Komponenten vor. Die Organoidtechnologie hat nun ermöglicht, die differenzielle und segmentspezifische Expression und Funktion von PRRs innerhalb des gastrointestinalen Epithels zu beleuchten. Die allgemeinen funktionellen Auswirkungen für die komplexen Regulationssysteme innerhalb des gesamten Gastrointestinaltraktes sind jedoch noch unklar und müssen in Zukunft untersucht werden. Dazu wird es auch wichtig sein, Organoide zusammen mit Immunzellen, Zellen des Darm-Nervensystems und luminalen Faktoren wie bakteriellen Kokulturen zu kultivieren (siehe Abbildung 2). Die aus pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Organoide werden insbesondere Einblicke in die Entwicklung und Gestaltung der angeborenen Immunerkennung während der Entwicklung ermöglichen. Die Identifizierung neuer Mechanismen in solchen reduktiven Kulturmodellen wird dann in einem ersten Schritt die Identifizierung regionsspezifischer Mechanismen ermöglichen, gefolgt von der Verifikation in geeigneten In-vivo-Modellen im Kontext eines lebenden Organismus.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass Organoide, die aus Patientengewebe, das von GI-Erkrankungen wie CED betroffen ist, generiert werden, einige der Merkmale beibehalten, die in den entsprechenden Gewebeproben, aus denen sie gewonnen wurden, erkennbar sind. Dies bietet die einzigartige Möglichkeit, den epithel- und krankheitsspezifischen Beitrag zur Pathogenese von gastrointestinalen Erkrankungen weiter zu entschlüsseln – nicht nur bei entzündungsinduzierten Veränderungen, sondern auch

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

bei Veränderungen bösartiger Erkrankungen. Beides kann sich als spezifischer Beitrag der epithelbedingten angeborenen Immunität erweisen. Der systematische Aufbau von „lebenden Biobanken“ aus Organoiden ist hierfür ein wichtiger Schritt. Als Vision für die Zukunft könnten solche Biobanken bereits bestehende Biobanken ergänzen, die derzeit ausschließlich „tote“ Biomaterialien wie z. B. eingefrorene Proben bereitstellen. Dies wäre ein weiterer wichtiger Schritt nicht nur für die Forschung, sondern auch zur Erleichterung einer individualisierten Diagnostik und Therapie für Patienten.

Abbildung 2: Die Verwendung von Organoiden für die Untersuchung der epithelialen angeborenen Immunität



https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Melinda Bonnie Fagan

4. Organoide: Ein wesentliches Element in einem generativen Modellgefüge

Übersetzt von Anja Pichl

4.1 Einleitung

In diesem Kapitel werden konzeptuelle Fragen der Organoidforschung aus einer wissenschaftsphilosophischen Perspektive erörtert. Im Kern besteht Philosophie in der Tätigkeit des abstrakten Nachdenkens über allgemeine Fragestellungen. Daher gibt es keine scharfe Trennlinie zwischen Philosophie und anderen Arten der Nachforschung – einschließlich der Naturwissenschaften. Die Wissenschaftsphilosophie ist ein eigenständiger Teilbereich der Philosophie, der argumentative und analytische Methoden der Philosophie zur Untersuchung der Wissenschaften nutzt. Ziel ist die Klärung zentraler Fragen, die meist im Hintergrund wissenschaftlicher Arbeiten stehen. Dazu gehören Fragen nach dem Wesen, der Struktur und der Grundlage wissenschaftlichen Wissens, den Methoden zum Erwerb solchen Wissens und der Bedeutung wissenschaftlichen Wissens für die Gesellschaft im weiteren Sinne. Insofern ist das Anliegen dieses Themenbands, den Stand der Organoidforschung darzustellen und ihre Methoden und möglichen Ergebnisse zu reflektieren, teilweise philosophischer Natur. Dieses Kapitel nutzt Erkenntnisse der gegenwärtigen wissenschaftsphilosophischen Forschung, um die Bedeutung und Rolle von Organoiden in den Naturwissenschaften zu klären, d. h. die Art und Weise wie sie zu wissenschaftlichem Wissen beitragen.

Organoide sind vereinfachte Annäherungen an Organe, die durch das „Aussäen" von Stammzellen in eine dreidimensionale Kultur hergestellt werden, und zwar unter biochemischen Bedingungen, die auf die Entwicklung eines bestimmten Organs abgestimmt sind.[1] Ihre vorrangige wissenschaftliche Funktion ist die von *Modellen* menschlicher Organe; sie sind aus Stammzellen hergestellte Modellorgane. Wissenschaftliche Modelle und Modellierungen sind zentrale Themen der gegenwärtigen

1 Für detaillierte Darstellungen des Herstellungsprozesses verschiedener Organoide siehe auch Kap. 3.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Wissenschaftsphilosophie. Deshalb können Erkenntnisse der Wissenschaftsphilosophie einige der Fragen klären, die das große Ganze der Organoidforschung betreffen, und so die Erkenntnisse der naturwissenschaftlichen Experten ergänzen. In Abschnitt 4.2 wird ein einflussreiches philosophisches Konzept von Modellen vorgestellt und auf die Organoidforschung angewendet. Mithilfe dieses Konzeptes lässt sich klären, wie Ähnlichkeiten zwischen Organoiden und den Organen, denen sie ähneln, Rückschlüsse auf Letztere stützen und inwiefern die Modellfunktion von Organoiden diesen Ähnlichkeiten Grenzen setzt. In Abschnitt 4.3 wird das philosophische Konzept auf lebende Modelle ausgeweitet und argumentiert, dass die materielle Kontinuität von Organoiden mit menschlichen Stammzellen in Verbindung mit deren Entwicklungsfähigkeiten modellbasierte Schlussfolgerungen über die Ziele von Organoiden absichert. Ein weiteres Ergebnis ist, dass Organoide als Teil eines breiteren ‚Gefüges von Modellen' („fabric of models") konzeptualisiert werden sollten, die eine materielle Kontinuität sowohl mit anderen Modellen als auch mit ihren Zielen aufweisen. Aufbauend auf diesen Ergebnissen wird in Abschnitt 4.4 geklärt, in welchem Sinn Organoide sich „selbst organisieren". Im Kontext der Organoidforschung sollte der Begriff „Selbstorganisation" von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern im Gegensatz zur experimentellen Kontrolle verstanden werden, und nicht in dem Sinne, als verfügten Stammzellen über ein inneres, vorgeformtes Programm zur Organentwicklung. In Abschnitt 4.5 werden die Schlussfolgerungen vorgestellt.

4.2 Organoide als wissenschaftliche Modelle: eine philosophische Analyse

Organoide fungieren in erster Linie als Modelle für menschliche Organe. Was bedeutet das? Die Grundidee ist in die Methode zur Herstellung von Organoiden eingebaut. Organoide werden aus Stammzellen hergestellt. Sofern die Mikroumgebung (oder Nische) von Stammzellen es zulässt, differenzieren diese zu reiferen Zellen. Zur Mikroumgebung gehören auch bestimmte räumliche Beziehungen der Stammzellen zueinander. Die Stammzellen interagieren und bringen so eine Annäherung („approximation") an ein Organ hervor.[2] Zu den auf diese Weise approximierten Organen gehören der Sehnervenkelch, mehrere Gehirnregionen (siehe Tanaka/Park, Kap. 3.5), der Darm (siehe Interview mit Clevers, Kap. 2.2 und Kayisoglu/Schlegel/Bartfeld, Kap. 3.8), die Leber, die Nieren (siehe Gupta/Dilmen/Morizane, Kap. 3.6), der Magen und die Bauch-

2 „Annäherung" („approximation") stammt aus dem Titel der Sonderausgabe über Organoide der Zeitschrift *Science* von 2019.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

speicheldrüse. Die Annäherung umfasst kompositionelle, strukturelle und funktionelle Aspekte: mehrere organspezifische Zelltypen; relative Positionen von Zelltypen, die in mancher Hinsicht dem vollentwickelten Organ ähneln; eine organspezifische Funktion wie z. B. neuronale Aktivität in Hirnorganoiden oder Verdauungsenzyme in Darmorganoiden. Diese kurze Skizze wirft mehrere Fragen auf. Wie führt eine Annäherung in diesem Sinne zu wissenschaftlichem Wissen? Wissen *worüber* genau? Wo liegen die Grenzen und Stärken von „Wissen durch Annäherung"? Philosophische Darstellungen von wissenschaftlichen Modellen und Modellierungen geben Antworten auf diese und verwandte Fragen.

Obgleich Philosophinnen und Philosophen viele Aspekte wissenschaftlicher Modelle und Modellierung kontrovers diskutieren, besteht ein breiter Konsens in einigen wesentlichen Punkten:

- Modelle sind auf ein Ziel ausgerichtet. Ein Modell existiert nicht für sich allein; es muss Modell *von* etwas anderem als es selbst sein (Keller, 2000). Ein Modell zu sein ist relational und diese Beziehung ist vom Modell auf sein Ziel hin ausgerichtet.
- Die Verwendung von Modellen ist intentional. Es reicht nicht aus, zu beschreiben, wie ein Modell sich zu seinem Ziel verhält, denn die wissenschaftliche Funktion eines Modells steht im Verhältnis zu den Intentionen und Zwecken seiner Nutzerinnen und Nutzer und wird zum Teil durch diese bestimmt (siehe Giere, 1988; Frigg/Nguyen, 2018; Boesch, 2019 und dortige Referenzen). Um Erstere zu verstehen, muss man sich mit Letzteren befassen.
- Modelle können abstrakt oder konkret sein. Es besteht eine große ontologische Vielfalt in der Klasse der Dinge, die als Modelle fungieren: Gleichungen, abstrakte imaginäre Objekte (z. B. unendliche Populationen, perfekte Sphären), maßstabsgetreue Modelle, computergenerierte Visualisierungen und sogar ganze Organismen (Weisberg, 2013).
- Modelle stützen Rückschlüsse auf ihre Ziele. Das bedeutet, dass Modelle eine Beweisquelle sind – aber eine indirekte.[3] Direkte Evidenz besteht aus Beobachtungen eines Zielsystems, des Phänomens, das wir verstehen wollen. Aber Modelle sind verschieden von ihren Zielen. Deshalb ist es wichtig, zu zeigen, dass die Schlussfolgerungen, die sie stützen, zuverlässig sind. Aufgrund der Verschiedenheit wissen-

3 Godfrey-Smith (2006), Weisberg (2013) und andere definieren ein Modell als Repräsentation eines komplexeren, detaillierteren und facettenreicheren Ziels. Das Modell wird ihnen zufolge von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern im Einklang mit Standards konstruiert, die sich an seinem intendierten Zweck orientieren. Ob alle Modelle der Repräsentation dienen, wird heiß diskutiert. Ihre Schlussfolgerungen stützende Rolle ist hingegen allgemein anerkannt.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> schaftlicher Modelle ist es schwierig, allgemeine Prinzipien für zuverlässige modellbasierte Schlussfolgerungen zu formulieren. Um die Verlässlichkeit der durch ein Modell gestützten Schlussfolgerungen zu beurteilen, müssen wir sowohl die Modell-Ziel-Beziehung als auch den Zweck, für den das Modell konstruiert wurde, genau betrachten. Was das Erstere betrifft, so werden modellbasierte Schlussfolgerungen häufig mit den *Ähnlichkeiten* zwischen Modell und Ziel begründet.[4]

Fügt man diese Überlegungen zusammen, so ergibt sich Folgendes: Modelle sind Werkzeuge für stellvertretendes Denken („surrogate reasoning"[5]) in Bezug auf Ziele, deren Erfolgskriterien von den Zwecken des Modellnutzers abhängig sind. Der Gebrauch jeglichen Modells kann als vierstellige Beziehung zwischen einem Handelnden, einem Modell, einem Ziel und einem Zweck analysiert werden: „der Handelnde (1) intendiert; (2) ein Modell M zu verwenden; (3) um einen Teil der Welt W darzustellen; (4) für die Zwecke Z. Dementsprechend spezifizieren die Handelnden, welche Ähnlichkeiten intendiert sind und zu welchem Zweck" (Giere, 2010: 274). Dieses Verständnis von Modellen trägt zur Klärung des Wesens und der Verwendung von Organoiden bei.[6]

Die Arbeitsdefinitionen des Begriffs „Organoid" in der wissenschaftlichen Literatur betonen deren Struktur und Funktion, ihren Ursprung in Stammzellen und ihre hauptsächliche Verwendung. So werden Organoide beispielsweise definiert als „3-D-Kulturen, die zur Untersuchung der Organbildung ex vivo verwendet werden" (Munsie et al., 2017: 942), als „dreidimensionale, multizelluläre, aus Stammzellen gewonnene Konstrukte, die In-vivo-Gewebe nachahmen" (*Nature Methods*, 2018: 1) und als „dreidimensionale Strukturen mit multizellulärer Komplexität und einem gewissen Grad an Gewebestruktur und -funktion" (Takebe/Wells, 2019: 956). Die detaillierteste und systematischste Definition, die mir bekannt ist, findet sich bei Lancaster und Knoblich (2014).[7] Ihre Darstellung enthält die in anderen Arbeitsdefinitionen betonten Merkmale und geht darüber hinaus auf essenzielle Merkmale von Organoiden ein: „Ein

---

4 Hierdurch gehören modellbasierte Schlussfolgerungen zu den Analogie-Argumenten („argument from analogy") – eine Form des induktiven Argumentierens, das sich formaler Analyse entzieht. Die klassische philosophische Arbeit zu diesem Thema ist Hesse (1966).

5 Dass Modelle Werkzeuge für „stellvertretendes Denken" sind, bedeutet, dass sie ein Ersatzsystem oder stellvertretendes Untersuchungsobjekt (z. B. ein Hirnorganoid) darstellen, anhand dessen Erkenntnisse über das eigentliche, ggf. nicht gut zugängliche, Objekt des Forschungsinteresses (z. B. das Gehirn) gewonnen werden können.

6 Ich behaupte nicht, dass Gieres Analyse für alle (wissenschaftlichen) Modelle richtig ist, sondern beschränke mich auf die Aussage, dass sie hilfreich ist für die Klärung der Modellfunktion von Organoiden.

7 Siehe Simian und Bissell (2017) für eine wichtige abweichende Sichtweise.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Organoid ist eine Ansammlung organspezifischer Zelltypen, die sich aus Stammzellen oder Vorläuferzellen von Organen entwickeln und sich selbst organisieren – durch Zellsortierung und räumlich begrenzte Zelldifferenzierung in ähnlicher Weise wie in vivo“ (1247125-1). Diese Definition basiert auf drei Voraussetzungen, die Lancaster und Knoblich zufolge erfüllt sein müssen, damit eine aus Stammzellen gewonnene dreidimensionale Kultur als Organoid bezeichnet werden kann. Die kultivierte Entität muss:

1) mehrere für das reife Organ charakteristische Zelltypen enthalten,
2) mindestens eine organspezifische Funktion erfüllen und
3) eine zelluläre Organisation (räumliche Anordnung) aufweisen, die in mancher Hinsicht der des reifen Organs ähnelt.

So definiert sind Organoide Produkte von In-vitro-Entwicklungsprozessen, die durch Stammzellen initiiert werden. Zudem sind sie (teilweise) zusammengesetzt aus mehreren organspezifischen Zelltypen, die so organisiert sind, dass sie mindestens eine organspezifische Funktion erfüllen können (z. B. neuronale Aktivität, Entgiftung durch Hepatozyten [Leberzellen], Magensäuresekretion). Die erforderlichen Ähnlichkeiten im Hinblick auf Zusammensetzung, Funktion und räumliche Anordnung lassen sich messen, indem man das Organoid mit dem jeweiligen reifen menschlichen Organ vergleicht. Diese Ähnlichkeiten werden als Beweis für weitere Ähnlichkeiten herangezogen, wie z. B. zelltypspezifische Genexpressionsmuster, Entwicklungslinien, Zell-Zell-Interaktionen und Zell-Matrix-Interaktionen. Diese und andere abgeleitete Ähnlichkeiten basieren auf der allgemeinen Hypothese, dass der Entwicklungsprozess, der ein Organoid hervorbringt, der Entwicklung in vivo ähnelt (die im Menschen nicht beobachtet werden kann). Auf diese Weise sind Organoide Surrogat-Forschungsobjekte, die an die Stelle unzugänglicher Prozesse der menschlichen Organentwicklung treten, wobei sich diese Rolle auf beobachtbare Ähnlichkeiten stützt.

Dieses Verständnis der wissenschaftlichen Funktion von Organoiden passt sehr gut zum philosophischen Theorierahmen für die Analyse von Modellen. Die Handelnden sind offensichtlich Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die Organoide herstellen und verwenden. Gleichermaßen offensichtlich ist, dass Organoide konkrete, materielle Modelle sind. Ihre Ziele sind menschliche Organe in vivo, wobei ein Organ oder ein Teil eines Organs jeweils einer Art von Organoid entspricht. Tatsächlich sind die Nomenklatur und Klassifikation von Organoiden bezeichnend für ihre Modellierungsfunktion: Organoide werden nach ihren In-vivo-Gegenstücken benannt und unterschieden. Ihre gezielte Ausrichtung auf ein menschliches Organ ist insofern explizit und zentral. Ähnlichkeiten zwischen Modell und Ziel sind essenziell;

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Organoide werden so konstruiert, dass sie einem Zielorgan möglichst ähnlich sind.[8] Die Verwendungszwecke von Organoiden sind vielfältig; sie reichen von einem besseren Verständnis der menschlichen Embryonalentwicklung über patientenspezifische Krankheitsmodelle bis hin zu einem effizienten Screening in der Medikamentenentwicklung.[9] Das Hauptziel ihrer Anwendung ist jedoch, Wissen über die In-vivo-Entwicklung und -Erhaltung bestimmter menschlicher Organe (z. B. Leber, Darm, Gehirn) sowie damit in Zusammenhang stehende Phänomene zu erlangen (siehe auch Frum/Spence, Kap. 3.1) – ihre anderen Zwecke basieren weitgehend auf dieser Funktion. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler gehen davon aus, dass Organoide die Prozesse der normalen menschlichen Organentwicklung auf Zellebene imitieren („rekapitulieren"). Diese Prozesse auf Zellebene werden als „Selbstorganisation" charakterisiert, die Lancaster und Knoblich (2014) weiter analysieren als Zellsortierung und räumlich begrenzte Festlegung auf bestimmte Zellidentitäten. Organoide bieten einen noch nie dagewesenen Zugang zur Beobachtung und experimentellen Untersuchung dieser und weiterer Prozesse, die an der Bildung und Aufrechterhaltung bestimmter menschlicher Organe beteiligt sind. Der Analogieschluss ist insbesondere für das Verständnis menschlicher Organe mit phylogenetisch einzigartiger Struktur und/oder Funktion, wie z. B. das Gehirn oder die Entgiftungsmechanismen der Leber, von großem Wert.

Wenn diese Darstellung richtig ist, dann gewähren Organoide nur insofern Wissen über die menschliche Organentwicklung in vivo, als indirekte, modellbasierte Schlussfolgerungen zuverlässig sind. Die Zuverlässigkeit dieser indirekten Rückschlüsse beruht auf Ähnlichkeiten zwischen Organoiden und den Organen, denen sie sich annähern („approximieren"). Daher scheint es, dass Organoide ihren Zielorganen so ähnlich wie möglich sein sollten – je größer die Ähnlichkeit zwischen Modell und Ziel,

8 Je nach Zweck kann das Ziel variieren, vom Menschen im Allgemeinen bis hin zu einem bestimmten Patienten oder (editiertem) Genom.

9 Im Editorial von *Nature Methods* (2018), in dem Organoide als Methode des Jahres 2017 präsentiert werden, werden sechs Anwendungsmöglichkeiten unterschieden: (1) Zugang zur vorgeburtlichen Entwicklung und Gewebeversorgung des Menschen; (2) Quelle von Gewebe, um viele bisher unzugängliche Phänomene der menschlichen Entwicklung zu studieren; (3) Krankheitsmodelle für Entwicklungsstudien, personalisierte Medizin, Strategien der Krebsbekämpfung; (4) Genome-Editing zur Untersuchung des Verhältnisses von Genotyp und Phänotyp; (5) vergleichende Studien zur Evolution von Primaten; (6) experimenteller Zugang zum einzigartigen menschlichen Gehirn. Hinzufügen ließen sich: Screenings auf Medikamentenwirksamkeit und Toxizität; prä-klinische Forschung und autologer Organersatz.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

desto besser.[10] In jüngsten wissenschaftlichen Kommentaren zu Organoiden werden spezifische Unähnlichkeiten als Herausforderungen identifiziert, die es zu überwinden gilt:

- Organoide enthalten nicht alle Zelltypen des entsprechenden Organs; nur einige.
- Organoide erfüllen nicht alle Funktionen des vollentwickelten Organs; lediglich einige Aspekte von einigen Funktionen.
- Organoide sind wesentlich kleiner als die Organe, die sie repräsentieren.
- Organoiden fehlt die strukturelle Komplexität des entsprechenden vollentwickelten Organs (Zellanordnungen).

Experten schlagen Wege vor, wie diese Diskrepanzen überwunden werden könnten.[11] So könnte beispielsweise eine zunehmende Größe und Komplexität durch Vaskularisation (Gefäßversorgung) oder Innervation (Versorgung mit Nerven) erlangt werden, indem technisch hergestellte Pendants von Blutgefäßen oder neuronalen Verbindungen zu einem sich entwickelnden Organoid hinzugefügt werden. Im gesamten Organismus wirkende, homöostatische (die Funktion aufrechterhaltende) und andere Rückkopplungsmechanismen könnten dadurch nachgeahmt werden, dass Multi-Organoid-Systeme zu einem einzigen integrierten Modell verbunden werden. Komplizierte Muster der Zell-Zell-Kommunikation, die die Organentwicklung in vivo in dynamischer Weise koordinieren, könnten in Organoiden durch spezifische Kombinationen und zeitliche Abstimmung biochemischer Signale nachgeahmt werden. In Anbetracht der Tatsache, dass „Gewebeentwicklung, Komplexität, Funktion und Reife eng miteinander verbunden sind“ (Takebe/Wells, 2019: 957), könnte es den Anschein haben, dass Fortschritte in der Organoidforschung zu immer besseren Annäherungen an das Original führen und in perfekten Nachbildungen des Organs kulminieren sollten – reif für die autologe Transplantation.

Allerdings gibt es wichtige konzeptuelle Gründe, dieser „monotonen“ Sichtweise auf Fortschritt in der Organoidforschung zu widerstehen. Damit soll weder behauptet

10 Unähnlichkeit zwischen einem Organoid und seinem Zielorgan ist nicht dasselbe Problem wie die Variabilität unter Organoiden, die aus denselben Stammzellen unter denselben Kulturbedingungen hergestellt worden sind. Die beiden Probleme hängen jedoch zusammen. Insofern als menschliche Organe in vivo nicht dieselben Variationsmuster wie die ihnen korrespondierenden Organoide aufweisen, läuft dies auf eine weitere Unähnlichkeit hinaus: variable Organoide im Unterschied zu nicht variablen Organen (im Hinblick auf manche Züge oder Merkmale). Die Variabilität unter Organoiden im Hinblick auf ein bestimmtes Merkmal (z. B. Größe oder Form) könnte jedoch eliminiert werden, während die Verschiedenheit vom Zielorgan bestehen bleibt.

11 Siehe z. B. Yin et al. (2016), Park et al. (2019), Takebe/Wells (2019).

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

werden, dass größere Ähnlichkeiten unerreichbar, noch dass auf Organoiden basierende Hoffnungen auf regenerative Medizin vergeblich seien. Jedoch sollte die Organoidforschung nicht so verstanden werden, als ziele sie ausschließlich auf perfekte strukturelle und funktionelle Kopien menschlicher Organe ab, die Entwicklungsprozesse in vivo exakt nachbilden. Perfekte Ähnlichkeit kann nicht das Ziel (oder der Maßstab) der Organoidforschung sein, weil kein Modell mit seinem Ziel identisch ist. *Modelle sind keine Kopien*. Wenngleich Ähnlichkeiten zentral sind (zumindest für die Klasse von Modellen, zu denen Organoide gehören), unterscheiden sich Modelle auch von ihrem Ziel in bestimmter Weise.[12] Einige dieser Unterschiede sind essenziell für die wissenschaftliche Funktion von Modellen. Dies ist eine zentrale Einsicht philosophischer Studien zu Modellen und Modellierung: wissenschaftliche Modelle funktionieren nicht allein auf Grund ihrer Ähnlichkeiten zu den Zielen, sondern auch auf Grund von Idealisierungen und anderen Abweichungen von diesen Zielen. Es ist allgemein bekannt, dass wissenschaftliche Modelle häufig idealisiert sind; d. h., dass sie unrealistische, falsche oder fiktive Elemente enthalten. Auf einige Idealisierungen kann verzichtet werden, andere hingegen tragen zur Nutzbarkeit des Modells als Ersatzstudienobjekt bei.[13] Insbesondere ist ein Modell im Vergleich zu seinem Ziel einfacher, ermöglicht effizienteres und sparsameres Arbeiten und zeigt die zu untersuchenden Phänomene in zugänglicherer Weise. So sind einige Hirnorganoide beispielsweise so modifiziert, dass sie transparent sind, um eine bessere Visualisierung und Datensammlung interner Prozesse zu ermöglichen (Knoblich, 2020). Dies macht sie In-vivo-Organen unähnlich, aber effektiver als Modelle derselben. Einer der großen Vorteile von Organoiden als Modellen ist ihre Verfügbarkeit für viele Formen der Datenerhebung – wir können gerade deshalb so viel von ihnen lernen, weil sie ex vivo (außerhalb des Körpers) vorliegen als sichtbare und handhabbare Versuchsobjekte. Ihre relative Einfachheit und Zugänglichkeit ermöglicht die Anwendung experimenteller Methoden, die in komplexeren und weniger gut zugänglichen Systemen, d. h. in menschlichen Organen in vivo, nicht möglich (oder ethisch nicht vertretbar) sind. Essenziell für ihre Modellfunktion ist, dass Organoide kleiner und strukturell weniger komplex sind und nicht alle Funktionen des vollentwickelten menschlichen Organs aufweisen. Anstelle einer perfekten Nachahmung von In-vivo-Prozessen zeigen sie bestimmte Aspekte

12 Teller (2001) bietet überzeugende philosophische Argumente dafür, dass „ein perfektes Modell", das mit seinem Ziel in jeglicher Hinsicht übereinstimmt, ein Widerspruch in sich selbst wäre. Dasselbe Argument findet sich in phantasievoller, aber nicht weniger scharfsinniger Form, bei Borgés (1946).

13 Bolker (1995) gibt eine aufschlussreiche, kritische Darstellung dieser Unterschiede in klassischen Modellorganismen der Entwicklungsbiologie.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

der Organentwicklung in vereinfachter Form, ohne die vollständige physiologische Organisation und funktionelle Integration in heranwachsenden Säugetieren.

Dieser konzeptuelle Punkt hat mehrere praktische Implikationen. Erstens hat das Projekt, Organoide ihren Zielen ähnlicher zu machen, notwendigerweise Grenzen. Das bedeutet nicht, dass jene Projekte verworfen werden sollten, sondern lediglich, dass ihr Erfolg nicht das letztgültige Ziel der Organoidforschung ist. Organoide sind für die Wissenschaft von Wert – nicht trotz, sondern wegen der Idealisierungen, die sie zu effektiven Surrogaten machen. Zweitens und in Zusammenhang damit, muss der Slogan „Organoide rekapitulieren die menschliche Organentwicklung" mit Vorsicht interpretiert werden. Die Alltagsbedeutung von „rekapitulieren" ist ‚etwas dieselben Stadien durchlaufend zu wiederholen'. Zu behaupten, dass Organoide „die Entwicklungsschritte, die in vivo vorkommen, rekapitulieren",[14] bedeutet, buchstäblich zu sagen, dass In-vivo- und Ex-vivo-Prozesse gleich sind; dass sie dieselben Stadien durchlaufen. Es bestehen zwei Probleme mit dieser Aussage. Erstens ist unser Zugang zum In-vivo-Prozess sehr beschränkt; wir wissen aus direkten Untersuchungen nicht viel darüber. Ein Großteil unseres Wissens über die menschliche Entwicklung beruht auf Analogieschlüssen von Modellorganismen oder neuerdings von Zellkultur- und Tissue-Engineering-Systemen (unter denen Organoide eine wichtige Klasse bilden). Dass die Organentwicklung in vivo und ex vivo dieselben Stadien durchläuft, ist kein einfaches Faktum, das auf direkter Beobachtung der beiden Prozesse im Vergleich basiert. Es ist, zumindest in den meisten Fällen, eine Schlussfolgerung oder eine Arbeitshypothese. Zweitens bestehen, wie gerade erörtert, gute Gründe für die Annahme, dass die Entwicklungsprozesse in vivo und ex vivo nicht strikt identisch sind, sondern einander in bestimmter Hinsicht ähnlich, in anderer unähnlich sind. Einige Unähnlichkeiten sind Idealisierungen, die Organoide zu guten Modellen machen – einfach, handhabbar, zugänglich, sehr genau experimentell kontrollierbar. Einige Abweichungen der Modelle von ihren Zielen machen sie nützlicher und zugleich weniger realistisch. Dem Begriff „rekapitulieren" entgeht dieser Aspekt der Modellierung. Obgleich Organoidforschende sich dieser Unterschiede und Qualifizierungen sehr bewusst sind, lädt die Behauptung, dass „Organoide die menschliche Organentwicklung rekapitulieren" zu Missverständnissen bei einem breiteren Publikum ein.

14 Das Zitat ist eine Paraphrase von Huch et al. (2017: 939); es gibt viele weitere Beispiele.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

4.3 Generative Modelle: Stammzellen und Organoide

Als nächstes betrachte ich den *generativen* Aspekt von Organoiden, da er zu ihrer Modellfunktion gehört. Wissenschaftliche Modelle sind, wie oben erwähnt, ontologisch vielfältig. Manche von ihnen sind Lebewesen; Modellorganismen sind das bekannteste Beispiel. Stammzelllinien sind auch „lebende Modelle" (Fagan, 2013 und 2016). Dies hat einige interessante Implikationen für die Organoidforschung, weil Organoide per definitionem aus Stammzellen hergestellt werden.[15] Genauer gesagt werden Organoide durch die generativen Entwicklungsfähigkeiten von Stammzellen produziert. Um die Rolle von Organoiden als Modelle zu verstehen, müssen wir untersuchen, wie sie gemacht werden; wie es dazu kommt, dass sie Merkmale aufweisen, die denen von In-vivo-Organen ähneln. Damit kommen wir zu Stammzellen.

Stammzellen werden „funktionell darüber definiert, dass sie die Fähigkeit zur Selbsterneuerung und zum Hervorbringen differenzierter Zellen haben" (Melton, 2013: 7).[16] Das heißt, dass Stammzellen in Bezug auf zwei zentrale biologische Prozesse definiert werden: Reproduktion und Entwicklung. Es gibt viele Arten von Stammzellen. Aber Stammzellen werden, im Unterschied zu anderen Zelltypen, funktionell definiert, nicht in Bezug auf ihre Struktur, Morphologie, Physiologie, Genexpression etc. (Natürlich haben alle Zellen solche Merkmale, aber diese liegen der Definition von Stammzellen nicht zugrunde.) Stammzellen werden durch das definiert, was sie *tun*: (i) sich teilen, um Nachkommen hervorzubringen, die auch Stammzellen sind (Selbsterneuerung[17]), und (ii) sie generieren Nachkommenzellen, die auf bestimmte Funktionen innerhalb des sich entwickelnden Organismus spezialisiert sind (Differenzierung). Das Konzept der Differenzierung ist ziemlich komplex und bezieht sich auf Änderungen der Zelleigenschaften, die während des Entwicklungsprozesses des Organismus auftreten. Grob gesagt sind Zellen mehr oder weniger differenziert je nach

15 Simian und Bissell (2017) schlagen eine umfassendere, historisch informierte Definition vor, die die Modellierungsfunktion von Organoiden betont, aber auch andere zelluläre Quellen als Stammzellen zulässt. Obgleich die auf Stammzellen eingeschränkte Definition gegenwärtig am prominentesten erscheint und in diesem Kapitel vorausgesetzt wird, heben Simian und Bissell zu Recht den konzeptuellen und technischen Beitrag früherer, von der Stammzellforschung unabhängiger Forschungsprogramme an Gewebekulturen hervor.

16 Im Wesentlichen dieselbe Definition findet sich im Glossar der Internationalen Gesellschaft für Stammzellforschung (2016) und des Europäischen Stammzellnetzwerks (2016), dem Stammzellglossar des NIH (Gesundheitsamt) und anderen prominenten Schauplätzen der Stammzellforschung.

17 Der Begriff „Selbsterneuerung" ist etwas irreführend; Stammzellen bringen nicht buchstäblich sich selbst hervor durch Zellteilung. Sie bringen vielmehr Nachkommen hervor, die als Stammzellen derselben Art klassifiziert werden. Stammzellen sind selbsterneuernd auf der Populationsebene.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ihrer Position in der Entwicklungstrajektorie auf Zellebene. Diese Trajektorie (Entwicklungsbahn) endet mit den „reifen“ (vollentwickelten) Zelltypen, aus denen der Körper eines erwachsenen Organismus zusammengesetzt ist; die Endpunkte des Entwicklungsprozesses auf Zellebene. Jede Art von Stammzellen vermag eine bestimmte Bandbreite an differenzierteren Zelltypen hervorzubringen. Diese Bandbreiten werden in Form von allgemeinen Kategorien des Potenzials von Stammzellen erfasst: totipotente Stammzellen können einen ganzen Organismus und umgebende Membranen hervorbringen; pluripotente Stammzellen können alle Zelltypen des vollentwickelten Organismus hervorbringen; multipotente Stammzellen können einige, aber nicht alle Zelltypen des vollentwickelten Organismus hervorbringen – üblicherweise beschränkt auf eine Gewebeart.

Organoide werden aus drei Arten von Stammzellen gewonnen: embryonalen Stammzellen, induzierten pluripotenten Stammzellen und gewebespezifischen (adulten) Stamm-/Vorläuferzellen.[18] Die ersten beiden Arten sind pluripotent und weisen eine unbegrenzte Selbsterneuerungsfähigkeit auf; die dritte Art ist multipotent und weist typischerweise eine zeitlich begrenzte Selbsterneuerungsfähigkeit auf (auch wenn Zellkulturbedingungen dem entgegenwirken können). Humane embryonale Stammzellen (hES-Zellen) werden aus der inneren Zellmasse eines sehr frühen (ungefähr 5 Tage alten) menschlichen Embryos gewonnen. Extrahierte Zellen werden in eine zweidimensionale künstliche Kultur gegeben, in der spezifische chemische Faktoren durch Schichten von „Feeder“-Zellen (die der Ernährung dienen) oder chemisch definierten Nährmedien bereitgestellt werden. Zellen, die sich unter diesen Bedingungen schnell teilen, bilden Kolonien, die auf zweidimensionalen Kulturplatten wachsen. Schnell wachsende Kolonien (d. h. solche, die eine schnelle Selbsterneuerung aufweisen) werden ausgewählt und alle paar Wochen auf neue Kulturplatten versetzt. Dadurch erhält man eine Abstammungslinie selbsterneuernder, undifferenzierter Zellen: eine Stammzelllinie. HES-Zellkulturen sind zweidimensional; die Zellen teilen sich und wachsen so, dass sie, gebadet in flüssiger Zellkulturlösung, eine flache Ebene bedecken. Entscheidend ist, dass diese Zellkulturlösung biochemische Faktoren enthalten muss, die eine Differenzierung blockieren. In einer anderen Umgebung käme es zur Differenzierung. Pluripotente hES-Zellen können, die richtige Umgebung vorausgesetzt, in jeden Zelltyp des menschlichen Körpers differenzieren. Welcher

18 Der Einfachheit halber liegt der Fokus hier auf humanen Organoiden und Stammzellen. Es gibt auch eine große Vielzahl an Organoiden, die aus Mausstammzellen gewonnen wurden; die Hauptpunkte dieses Kapitels gelten für diese ebenfalls, wenn auch die experimentellen Ableitungen etwas anders sind.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Entwicklungspfad eingeschlagen wird (z. B. Nerven, Knochen, Blut etc.), hängt von der spezifischen Zellkulturumgebung ab.

Humane induzierte pluripotente Stammzellen (hiPS-Zellen) ähneln hES-Zellen in ihren Fähigkeiten zur Selbsterneuerung und Differenzierung. Sie haben jedoch einen ganz anderen Ursprung im Organismus. Gewonnen werden hiPS-Zellen durch Extrahierung differenzierter Zellen aus einem Teil des Körpers eines post-embryonalen Organismus (gewöhnlich aus der Haut; aber alle Zellen, die unter Kulturbedingungen erhalten werden können, sind verwendbar). Diese extrahierten Zellen werden in eine zweidimensionale Kultur gesetzt, die 2-4 spezifische Gene enthält, die Transkriptionsfaktoren (TF) kodieren. TF sind Proteine, die spezifisch an bestimmte Sequenzen der DNA binden, was wiederum Auswirkungen auf die Genexpression in der Nähe des Chromosoms hat. Deshalb kann die Veränderung der Expression eines TF-Gens einen Unterschied machen für die Expression dutzender, ja hunderter anderer Gene – einschließlich anderer TF-Gene. TF-Proteine sind demzufolge phänotypische Schalter, die umfangreiche Genexpressionsmuster innerhalb einer Zelle koordinieren können. HiPS-Zellen sind das Ergebnis einer solchen Veränderung. Nach wenigen Wochen transformieren sich einige dieser kultivierten Zellen (ca. 0,5 % in frühen Experimenten) so, dass sie embryonalen Stammzellen in Hinblick auf Morphologie und Entwicklungsvermögen ähneln. Zellen, die sich unter diesen Bedingungen teilen und selbsterneuern, initiieren eine Zelllinie von hiPS-Zellen. Die Transformation zu hiPS-Zellen wird als „Reprogrammierung" bezeichnet (Takahashi/Yamanaka, 2006). Unterschiedliche Spezifizierungen der grundlegenden Methode sind mehr oder weniger effektiv in der Herstellung von hiPS-Zellen, die ihrerseits hinsichtlich ihrer molekularen Eigenschaften und ihres Entwicklungsvermögens (in häufig subtiler Weise) variieren.

Gewebespezifische (adulte) Stammzellen haben eingeschränktere Fähigkeiten zur Selbsterneuerung und Differenzierung und tendieren zur Produktion von Organoiden, die vollentwickelten Organen besser entsprechen (Yin et al., 2016; Munsie et al., 2017; Takebe/Wells, 2019). Es gibt viele verschiedene Arten gewebespezifischer Stammzellen, die jeweils aus einem bestimmten Organ oder Gewebe eines post-embryonalen Organismus isoliert wurden. Am besten charakterisiert sind Stammzellen des Blutes und des Immunsystems: hämatopoetische, d. h. blutbildende Stammzellen. Viele weitere gewebespezifische Stammzellen, einschließlich Nerven-, Darm- und Muskelstammzellen, sind ebenfalls charakterisiert worden. Wie bei hiPS-Zellen ist der Ursprungsorganismus gewebespezifischer Stammzellen kein Embryo, sondern ein weiter entwickelter Organismus. Im Unterschied zu hiPS-Zellen ist jedoch nicht jeder Zelltyp geeignet. Gewebespezifische Stammzellen werden aus einem Organ oder Gewebe des Organismus isoliert, gewöhnlich in unvollkommener Weise und verbunden mit einiger

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Spekulation. Die Herausforderung besteht darin, reine Populationen aller und nur der Stammzellen eines vorhandenen Gewebes oder Organs zu isolieren (Fagan, 2013). Sind sie einmal identifiziert, werden gewebespezifische Stammzellen für gewöhnlich ziemlich schnell gemessen oder verwendet; erst kürzlich sind längerfristige Kulturverfahren für gewebespezifische Stammzellen entwickelt worden (und nur für einige Organe/Gewebe). Letztere Verfahren sind allerdings notwendig, um Organoide herzustellen.

Ein klares Ergebnis dieses Überblicks ist, dass organoidproduzierende Stammzellen ihrerseits aus multizellulären Organismen gewonnen werden. Dies ist der Fall bei allen Stammzellen – darüber hinaus bestimmen die Spezieszugehörigkeit des Ursprungsorganismus, das Entwicklungsstadium und die Stelle der Zellgewinnung wichtige Eigenschaften einer kultivierten Stammzelllinie. Bei embryonalen und gewebespezifischen Stammzellen hängt der Grad der Fähigkeit zur Selbsterneuerung und Differenzierung vom Zeitpunkt der Zellentnahme und ihrem Ort im Organismus ab. Die experimentelle Methode der Induzierung von Pluripotenz überwindet diese Abhängigkeiten. Aber auch dann behalten hiPS-Zellen die Spezieszugehörigkeit und das individuelle Genom ihres Ursprungsorganismus. Eine kontinuierliche ‚Reihe („lineage“) von Experimenten‘ verbindet jedes Organoid mit einer Stammzelllinie und dadurch mit einem Ursprungsorganismus. Dies stellt eine gewisse materielle Kontinuität zwischen dem Ursprungsorganismus, der Stammzelllinie und dem Organoid sicher. In Verbindung mit dem für Stammzellen charakteristischen generativen Entwicklungsvermögen schafft diese materielle Kontinuität zentrale Ähnlichkeiten zwischen Organoiden und ihren Zielen: menschlichen Organen. Wichtige genetische, molekulare und zelluläre Komponenten menschlicher Organismen werden buchstäblich in Organoide eingebaut. Obwohl diese Kontinuitäten nicht garantieren, dass sich Organoide durch dieselben oder ähnliche Prozesse wie In-vivo-Organe entwickeln, bilden sie doch eine Grundlage für Schlussfolgerungen auf solche Ähnlichkeiten; prima facie stützen sie modellbasierte Schlussfolgerungen in Bezug auf das Ziel. Bei Organoiden, die viele derselben molekularen, genomischen und zellulären Komponenten enthalten wie der Ursprungsorganismus, kann vernünftigerweise erwartet werden, dass sie diese Komponenten während der Entwicklung in ähnlicher Weise kombinieren. Stammzellen sind entscheidend für diese Kontinuität und so auch für diese Art der Stützung modellbasierter Schlussfolgerungen bei Organoiden.

Die Entwicklungsfähigkeiten von Stammzellen beeinflussen die Modellfunktion von Organoiden auch in anderer Hinsicht. Man ist leicht verleitet, jede Art von Organoid als individuell auf das entsprechende menschliche Organ bezogen zu konzeptualisieren und zu bewerten. Im Sinne der obigen philosophischen Analyse läuft dies darauf

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

hinaus, Modell und Ziel als feststehend zu betrachten und zugleich mehrere Nutzer und Zwecke zuzulassen. Diese Konzeption von Organoiden eröffnet die Möglichkeit von Abwägungen zwischen den Zwecken. Für den Organersatz konstruierte Organoide beispielsweise wären am besten, wenn sie menschlichen Organen so wirklichkeitsnah wie möglich entsprächen. Hingegen sollten Organoide, die für ein effizientes und kostengünstiges Screening in der Medikamentenforschung vorgesehen sind, einfach und leicht handhabbar sein und eine schnelle und eindeutige Messung der Ergebnisse ermöglichen. Leicht ließen sich noch mehr Beispiele finden; ein Grund, warum Organoide so viel Aufmerksamkeit erhalten haben, ist die Fülle ihrer potenziellen Anwendungen. Viele davon erfordern eine große Ähnlichkeit zu menschlichen Organen – aber nicht alle und nicht immer dieselben Ähnlichkeiten. Wenn also Organoide so konzeptualisiert werden, dass sie menschlichen Organen eins zu eins entsprechen, erscheinen Kompromisse hinsichtlich der Merkmale, die für andere Anwendungen erforderlich sind, unvermeidbar.

Solch eine „ein Organoid, ein Organ"-Sichtweise wird jedoch durch die Verbindung von Organoiden mit Stammzellen untergraben. In früheren Arbeiten argumentiere ich, dass Stammzelllinien und ihre Entwicklungsprodukte als *Modellgefüge* („fabric of models") konzeptualisiert werden sollten, aus dem Erkenntnisse über die menschliche Entwicklung stückweise hervorgehen (Fagan, 2013 und 2016). Die menschliche Entwicklung ist ein äußerst komplexes Phänomen, das kein einzelnes handhabbares Modell adäquat repräsentieren kann. Stammzellen sind nicht nur leistungsfähige Werkzeuge für die Modellierung von Aspekten der Entwicklung, sondern auch zur Generierung anderer Modelle – einschließlich, aber nicht ausschließlich, von Organoiden. Auf diese Weise ahmt die Modellfunktion von Stammzellen ihre Entwicklungsfähigkeiten nach: Stammzellen sind Modelle, die andere Modelle generieren, genauso wie (und weil) Stammzellen Zellen sind, die durch Differenzierung andere Zellarten generieren. Diese Behauptung mag mysteriös erscheinen. Um sie zu demystifizieren, müssen wir die experimentellen Methoden zur Messung der Differenzierungsfähigkeit von Stammzellen betrachten. Mit diesen Methoden werden Proben von Stammzelllinien dazu gebracht zu differenzieren, indem man die Proben in eine geeignete Kulturumgebung versetzt. Es gibt eine Vielzahl an Variationen dieses allgemeinen Methodenschemas, die ich hier kurz durchgehe.

Eine Methode sind Experimente der „gerichteten Differenzierung": Proben einer Stammzelllinie werden in zweidimensionale Kulturen gebracht, die biochemische Faktoren enthalten, welche eine Differenzierung entlang mehrerer verschiedener Entwicklungspfade anregen. Für pluripotente Stammzellen sollten alle Hauptentwicklungspfade vorhanden sein: Blut, Knochen, Leber, Neuronen etc. Für gewebespezifi-

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

sche Stammzellen ist eine geringere Bandbreite an Ergebnissen relevant. Bei jedem Experiment gerichteter Differenzierung ist das Ergebnis eine Reihe an Schichten von Populationen bestimmter vollentwickelter Zelltypen, die zeigen, dass das Potenzial einer bestimmten Stammzelle die Bildung dieser Zelltypen einschließt. Auch wenn es sich dabei um eine gute Methode zur Generierung großer Populationen eines bestimmten Zelltyps handelt, sind Experimente gerichteter Differenzierung dennoch kein effizienter Weg, um auf Pluripotenz zu testen. Stattdessen wird das Entwicklungspotenzial einer vorhandenen Stammzelllinie üblicherweise dadurch bestimmt, dass man experimentelle Stellvertreter („proxies") generiert und testet. Die beiden gebräuchlichsten Proxies sind „embryoid bodies" (embryo-ähnliche Körper) und Teratoma: dreidimensionale Zellkulturprodukte, die jeweils äußerst einfach und hochgradig desorganisiert sind. Embryoid Bodies werden aus kultivierten pluripotenten Stammzellen hergestellt, die in einer flüssigen Lösung treiben. So schweben sie frei von ihren zweidimensionalen Kolonien im Nährmedium und organisieren sich zu Kugeln von 0,1–0,2 mm Durchmesser. Diese bestehen aus einem inneren Kern undifferenzierter Stammzellen, der von einer Schicht weiter differenzierter Zellen umhüllt ist. Diese einfachen Zellstrukturen ähneln einem frühen Stadium der Embryonalentwicklung von Säugetieren. Teratoma werden dadurch hergestellt, dass menschliche Stammzellen in einen durch Inzucht erzeugten und dadurch genetisch homogenen Mausstamm gegeben werden, worin die Zellen nicht abgestoßen werden, sondern zu Tumoren in den Mäusen heranwachsen. Die entstandenen Tumoren werden entnommen, seziert und histologisch analysiert, um die Bandbreite an Zelltypen zu bestimmen, die sich aus den injizierten Stammzellen entwickelt haben. Diese Tumoren bestehen aus verschiedenen spezialisierten Zellen und Geweben, doch fehlen ihnen alle sonstigen Aspekte der menschlichen Entwicklungsorganisation. Organoide sind eine andere Art Entwicklungsprodukt von Stammzellen – komplexer als Embryoid Bodies und im Vergleich zu Teratomen weiter entwickelt in ihrer Organisation.[19] Aber Organoide werden, genau wie ihre experimentellen Proxies, durch die gezielte Veränderung der Umgebung der Stammzellen und ihrer Derivate hergestellt.

Statt Organoide als isolierte Modelle zu konzeptualisieren, die jeweils ein menschliches Organ repräsentieren, sollten wir Organoide als ein breiteres Gefüge von Modellen („fabric of models") verstehen. Die unterschiedlichen Modelle, aus denen sich

19 Embryo-ähnliche Strukturen (Gastruloide) werden ebenfalls aus Stammzellen hergestellt, dadurch dass man zweidimensionale Stammzellen in spezifischen geometrischen Mustern wachsen lässt. Viele Argumente/Punkte, die hier über Organoide gemacht werden, gelten auch für diese synthetischen Modell-Embryonen.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

dieses Gefüge zusammensetzt - Zellpopulationen, Embryoid Bodies, Teratome, Organoide, und mehr – werden alle aus Stammzellen durch deren außergewöhnliche Entwicklungsfähigkeiten gewonnen. Das Entwicklungspotenzial von Stammzellen wird, wie oben diskutiert, entsprechend der Bandbreite an Zelltypen definiert, die eine bestimmte Stammzelle hervorbringen kann, eine geeignete Umgebung vorausgesetzt. Aber die experimentellen Methoden, die zum Einsatz kommen, um dieses Potenzial, insbesondere der Pluripotenz, zu messen, zeigen, dass die Entwicklungsfähigkeiten von Stammzellen nicht auf die Zellebene begrenzt sind. Stattdessen realisiert jedes dieser experimentellen Produkte die Entwicklungsfähigkeiten von Stammzellen in etwas unterschiedlicher Weise. (Ich bezeichne diese Erweiterung des Stammzellpotenzials als „Entwicklungs-Versatilität".) Nun könnten wir all diese verschiedenen Entwicklungsprodukte von Stammzellen als ungeordnete, verwirrende Ansammlungen oder Haufen konzeptualisieren. Aber es ist nützlicher, sie so zu begreifen, dass sie (Embryoid Bodies, Organoide, Teratoma und alle anderen) unterschiedliche Aspekte eines sehr komplexen Phänomens zum Ziel haben. Dieses Phänomen ist, natürlich, die Entwicklung des Organismus (speziell des menschlichen). Die aus Stammzellen erzeugten experimentellen Produkte beleuchten jedes einen anderen Aspekt der Organismusentwicklung in vivo, und unser Verständnis des Phänomens wird dadurch verbessert, dass all diese unterschiedlichen Modelle zusammen betrachtet werden.

In früheren Arbeiten habe ich erläutert, dass dieses Arrangement unterschiedlicher stammzellbasierter Modelle die Palette unterschiedlicher Modi der Differenzierung repräsentiert, die an der Entwicklung eines Organismus beteiligt sind (Fagan, 2016, 2017, 2018). Mindestens sechs solcher Modi lassen sich unterscheiden, von denen jeder einen anderen Aspekt des Prozesses der Entstehung eines multizellulären Organismus aus undifferenzierten Zellen beleuchtet: einfach, aufgelöst, zellulär, organähnlich und embryo-ähnlich; alle sind integriert in den In-vivo-Prozess der normalen Entwicklung eines Organismus. Organoide (organähnliche) Entwicklung ist lediglich einer dieser Modi: Die Kombination dreidimensionaler Positionierung und spezifischer Signale produziert zahlreiche spezialisierte Zelltypen, die sich der dreidimensionalen und funktionalen Organisation eines bestimmten Organs annähern (approximieren). Kein einzelnes Stammzellderivat erfasst jeden bedeutenden Aspekt der menschlichen Entwicklung. Stattdessen ergänzen die verschiedenen Modelle einander und beleuchten unterschiedliche Aspekte eines sehr komplexen In-vivo-Prozesses.

Dasselbe gilt, wenn wir die Vielfalt der Organoide betrachten. Die Entwicklung auf Organebene ist kein einzelner Prozess, sondern selbst komplex und diversifiziert. Darin involviert sind Muster von Zellbewegungen und die Bildung einer Grenze zwischen Organismus und Umgebung, das weitere organismische Milieu. Jede Art Organoid ver-

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

körpert einige Aspekte dieses In-vivo-Prozesses, andere hingegen nicht. Daraus ergibt sich, dass anstelle von „einem Organoid für ein Organ" zahlreiche verschiedene Organoidmodelle auf unterschiedliche Aspekte der Entwicklung eines Organs abzielen.[20]

4.4 Selbstorganisation und Selbstassemblierung: im Kontext

Organoide werden oft als im Besitz einer Fähigkeit zur „Selbstorganisation" oder „Selbstassemblierung" beschrieben.[21] Eine Common-Sense-Interpretation dieser Aussagen ist, dass Organoide sich durch einen internen, zellgesteuerten Prozess bilden; durch so etwas wie ein vorgegebenes Programm zur Organbildung. Dies ist jedoch inkonsistent mit dem, was wir über Stammzellen (zumindest in Säugetieren) wissen. Wie oben erläutert, sind Stammzellen versatil (vielseitig) in ihrer Entwicklung – sie vermögen verschiedene Modi der Entwicklung zu realisieren in Abhängigkeit von ihrer Umweltumgebung. Welcher Entwicklungsmodus von einer Stammzelle realisiert wird, wird durch Eigenschaften der Umgebung dieser Zelle und der Umgebung ihrer Nachkommen bestimmt.[22] Allgemeiner gesagt, ist die Identität von Stammzellen – einschließlich der Modi ihrer Entwicklung – *kontextabhängig*. Experimente, die das Entwicklungspotenzial aufzeigen, nutzen diese Eigenschaft, indem sie Stammzellen zur Differenzierung in spezifischer (und unterschiedlicher) Weise anregen, durch Veränderung der Geometrie, biochemischen Komposition oder zellulären Zusammensetzung ihrer Umgebung. Es ist seit Langem bekannt, dass „der Stammzell-Phänotyp keineswegs festgelegt zu sein scheint", sondern dass „das Verhalten von Stammzellen von ihrer Mikro-Umgebung kontrolliert wird" (Potten/Lajtha, 1982: 454; Yin et al., 2016: 27). Über 50 Jahre Stammzellexperimente zeigen, dass die Stammzellidentität überaus empfindlich auf Eigenschaften der lokalen Mikro-Umgebung reagiert, sowohl in vivo als auch in vitro. In der Tat ist die Ausnutzung dieser Kontextabhängigkeit das grundlegende Designprinzip aller Stammzellexperimente: Stammzellkandidaten werden in eine neue Umgebung versetzt und ihre Charakteristika oder die ihrer Nachkommen

20 Dies könnte auch einen Weg zum Umgang mit Variabilität (Mangel an Reproduzierbarkeit) in gegenwärtigen Organoidmodellen hinsichtlich Größe, Zelltypen und der relativen Positionierung von Geweberegionen eröffnen.

21 Z. B. Organoide „fügen sich selbst zusammen (self-assemble), um die zelluläre Organisation des Organs (selbst) zu bilden" (Lancaster/Knoblich, 2014: 283); siehe auch *Nature Methods* (2018: 1).

22 Zu diesen Eigenschaften gehören die An- oder Abwesenheit bestimmter biochemischer Signale, die räumliche/geometrische Anordnung der Zellen, physikalische Grenzen des Systems und physikalische Faktoren wie z. B. Sauerstoffgehalt und pH-Wert (siehe unten).

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

werden in diesem Kontext gemessen. Diese grundlegende Experimentalstrategie wird weiterhin verfolgt, sie enthüllt stückweise die unterschiedlichen Faktoren, die in die Entstehung der Organisation eines Organismus aus einer Stammzelle involviert sind.

Die Organoidforschung ist Teil dieses größeren Unterfangens. Ihr näheres Ziel ist es, zu verstehen, wie Organoide sich aus einer Stammzellpopulation selbst organisieren. Obwohl unser Wissen über diesen Prozess unvollständig ist, haben wir bereits eine Menge durch die Organoidforschung gelernt. Im Allgemeinen zeichnet sich die folgende Sichtweise ab: Stammzellen werden auf dreidimensionale Arrangements „gesät", die Interaktionen zwischen den Zelloberflächenmolekülen auslösen. Im Zusammenspiel mit physikalischen Kräften und biochemischen Faktoren legen diese Interaktionen die Zellen darauf fest, sich entlang bestimmter Pfade zu entwickeln und eine bestimmte Position zueinander einzunehmen („cell sorting out"). In diesen Ex-vivo-Gewebekulturumgebungen stehen verschiedene Faktoren in dynamischer Wechselwirkung miteinander und mit Stammzellen auf verschiedenen räumlich-zeitlichen Ebenen: „Stützzellen" („support cells"), die Signalfaktoren absondern, die extrazelluläre Matrix, mechanische Kräfte, Sauerstoffgehalt, pH-Wert und mehr (Yin et al., 2016: 28). Insofern ist Selbstorganisation, wie sie derzeit verstanden wird, ein Muster dynamischer Veränderung in einem komplexen Netzwerk interagierender Faktoren. Selbstorganisation erklärt sich nicht als Prozess, der durch ein vorhandenes, zellinternes Programm gesteuert würde, sondern als dynamisches Zusammenspiel zellinterner Mechanismen mit zahlreichen interagierenden Umweltfaktoren.

Warum also schreiben Organoidforschende die Fähigkeit zur Bildung von Organoiden dem „Selbstorganisations"-Potenzial von Stammzellen zu? Die Begriffe „Selbstorganisation" und „Selbstassemblierung" markieren keinen Unterschied zwischen Zellen und ihren Umgebungen, sondern zwischen dem, was Versuchsleitende in Bezug auf die Entwicklung von Organoiden kontrollieren können und dem, was sie nicht kontrollieren können. Organoide weisen Selbstorganisation relativ zum erwarteten, vorhersagbaren Verhalten von unter anderen Umweltbedingungen kultivierten Stammzellen auf. Nicht *wir* kontrollieren den organ-ähnlichen Entwicklungsprozess; die Zellen (unter diesen spezifischen Bedingungen) tun dies.[23] „Selbstorganisation" und „Selbstassemblierung" von Organoiden bringt unser unvollständiges Wissen und unsere unvollständige Kontrolle dieses Prozesses zum Ausdruck – diese Grenzen zu überwinden ist ein wichtiges Ziel der Organoidforschung. Eine große Vielfalt an Stammzellexperimen-

23 Z. B. ist es „häufig schwierig, den Zelltyp, die Organisation sowie die Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Wechselwirkungen zu kontrollieren […] Organoidbildung ist in hohem Maße abhängig von zellautonomer Selbstorganisation, die sich noch nicht einfach kontrollieren lässt" (Yin et al., 2016: 25–26).

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ten hat uns gezeigt, wie sich Stammzelleigenschaften durch Eigenschaften der zellulären Umgebung kontrollieren lassen; die Reprogrammierung vollentwickelter Zellen zu hiPS-Zellen ist ein eindrucksvolles Beispiel. Aber in Organoiden ist unsere Kontrolle unvollkommen aufgrund bestehender Lücken in unserem Wissen über organ-ähnliche Entwicklung von Stammzellen. Sobald das Forschungsfeld das angestrebte Niveau der Kontrolle über und Rückschlüsse auf die menschliche Organentwicklung erlangt, dürfte der Begriff „Selbstorganisation" wegfallen.[24] Zum jetzigen Zeitpunkt sollte die Selbstorganisation und Selbstassemblierung von Organoiden nicht als Zeichen dafür gewertet werden, dass die Organoidorganisation irgendwie in Stammzellen „vorprogrammiert" sei, um Missverständnissen vorzubeugen. Stammzellen „selbst-assemblieren" zu einem Modellorgan nur unter sehr spezifischen Bedingungen – von denen wir einige verstehen, während andere unbekannt bleiben.

4.5 Schlussfolgerungen

Hier fasse ich die zentralen Aussagen dieses Kapitels zusammen. Erstens klärt eine einflussreiche philosophische Darstellung von Organoiden deren wissenschaftliche Bedeutung als *Modellorgane*, d. h. als Ex-vivo-Stellvertreter für menschliche Organe in vivo. Als Modelle stützen Organoide Schlussfolgerungen über ihre In-vivo-Gegenstücke auf Basis bestimmter empirisch verifizierter Ähnlichkeiten mit ihnen: kompositionelle, strukturelle und funktionelle. Aber diese Ähnlichkeiten sind nicht perfekt oder vollständig; Modelle gewähren auch aufgrund von Idealisierungen Wissen über ihre Ziele. Fortschritt in der Organoidforschung ist nicht einfach eine Frage der technischen Herstellung größerer Ähnlichkeit zu In-vivo-Organen. Philosophische Erkenntnisse über Modelle legen eine nuanciertere Sicht nahe: Organoide sind so konstruiert, dass sie In-vivo-Organen in bestimmten spezifischen Hinsichten ähneln, in Graden, die notwendigerweise nicht an eine perfekte Ähnlichkeit heranreichen. Organoide sind gerade deshalb wertvolle Modelle, weil sie intermediäre Kultursysteme sind – sehr viel einfacher als das Original, aber komplexer als andere Zellkulturmodelle.

24 Variabilität zwischen Organoiden, die nach derselben Methode hergestellt wurden (und damit das Problem des Mangels an Reproduzierbarkeit) dürfte durch die angestrebten Formen experimenteller Kontrolle bzw. der Kontrolle durch Experimentatoren beseitigt werden. Die bei Park (2019) diskutierten verschiedenen Herausforderungen für die Organoidforschung sind alle Aspekte solcher Kontrolle: Kontrolle der 3-D-Kulturmikroumgebung; dynamische Wechselwirkungen zwischen Geweben und Organen; und Reduzierung der Variationen hinsichtlich der Größe, Struktur, Funktion und Genexpression (960).

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Zweitens werden Organoide aus pluripotenten oder gewebespezifischen Stammzellen hergestellt – was mehrere wichtige Implikationen hat. Organoide verkörpern einige der Entwicklungsfähigkeiten von Stammzellen: speziell die, die an der Organbildung beteiligt sind. Stammzellen können per definitionem andere, von ihnen unterschiedene Lebewesen über einen materiell kontinuierlichen Prozess hervorbringen. Dieses molekulare und zelluläre Material, das an Organoide mittels der Entwicklungsfähigkeiten von Stammzellen weitergegeben wird, ermöglicht Analogieschlüsse vom Modell auf das Ziel. Im weiteren Sinne bilden kultivierte Stammzellen und ihre Entwicklungsprodukte (einschließlich Organoiden) ein Netzwerk komplexer komparativer Beziehungen, die zusammen Einblicke in experimentell weniger gut zugängliche Phänomene von Interesse bieten. Die Konzeptualisierung von Organoiden als Teil dieses größer angelegten Modellgefüges eröffnet Einsichten in ihre Modellfunktion, ihre Grenzen und ihr epistemisches Potenzial. Zum Schluss habe ich die Bedeutung wissenschaftlicher Behauptungen geklärt, dass „Organoide die In-vivo-Organentwicklung rekapitulieren (schrittweise nachbilden)“ und dass „Organoide sich selbst organisieren/assemblieren“, um möglichen Missverständnissen vorzubeugen. Auf diese Weise tragen philosophische Erörterungen von Modellen, generativen Modellen und Stammzellexperimenten dazu bei, den konzeptuellen Hintergrund, die Methodologie und die Ziele der Organoidforschung zu klären.

4.6 Literaturverzeichnis

Boesch, B. (2019): The means-end account of scientific, representational actions. In: Synthese 196: 2305–2322.

Bolker, J. A. (1995): Model systems in developmental biology. In: BioEssays 17: 451–55.

Borgés, J.-L. (1946): Del rigor en la ciencia (On exactitude in science).

European Stem Cell Network (2016): Stem cell glossary. Unter: https://www.eurostemcell.org/landing/explore-stem-cells#letters [27.05.2020].

Fagan, M. B. (2013): Philosophy of stem cell biology: Knowledge in flesh and blood. Palgrave-Macmillan, London.

Fagan, M. B. (2016): Generative models: human embryonic stem cells and multiple modeling relations. In: Studies in History and Philosophy of Science 56: 122–134.

Fagan, M. B. (2017): Stem cell lineages: between cell and organism. In: Philosophy and Theory in Biology 9, Special Issue: Ontologies of living beings. Unter: https://quod.lib.umich.edu/cgi/t/text/text-idx?cc=ptb;c=ptb;c=ptpbio;idno=6959004.0009.006;rgn=main;view=text;xc=1;g=ptpbiog [27.05.2020].

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Fagan, M. B. (2018): Individuality, organisms, and cell differentiation. In: Bueno, O. et al. (Hrsg.): Individuation across experimental and theoretical sciences. Oxford University Press, Oxford: 114–136.
Frigg, R./Nguyen, J. (2018): Scientific representation. In: Zalta, E. N. (Hrsg.): The Stanford Encyclopedia of Philosophy. Unter: https://plato.stanford.edu/archives/spr2020/entries/scientific-representation/ [27.05.2020].

Giere, R. N. (1988): Explaining science: A cognitive approach. Chicago University Press, Chicago.
Giere, R. N. (2010): An agent-based conception of models and scientific representation. In: Synthese 172: 269–281.
Godfrey-Smith, P. (2006): The strategy of model-based science. In: Biology and Philosophy 21: 725–740.

Hesse, M. (1966): Models and analogies in science. Notre Dame University Press, Notre Dame.
Huch, M. et al. (2017): The hope and the hype of organoid research. In: Development 144: 938–941.

International Society for Stem Cell Research (2016): Stem cell glossary. Unter: https://www.closerlookatstemcells.org/patient-resources/resources-from-isscr/stem-cell-glossary/ [27.05.2020].

Keller, E. F. (2000): Models of and models for: theory and practice in contemporary biology. In: Philosophy of Science 67: S72–S86.
Knoblich, J. A. (2020): Cerebral organoid model reveals excessive proliferation of human caudal late interneuron progenitors in Tuberous Sclerosis Complex. Unter: https://www.stemcell.com/cerebral-organoids-as-3d-stem-cell-derived-models-of-tuberous-sclerosis-complex.html [17.06.2020].

Lancaster, M. A./Knoblich, J. A. (2014): Organogenesis in a dish: Modeling development and disease using organoid technologies. In: Science 345: 1247125-1-8.

Melton, D. (2013): Stemness: definitions, criteria, and standards. In: Lanza, R./Atala, A. (Hrsg.): Essentials of stem biology. 3. Auflage. Academic Press, San Diego: 7–17.
Munsie, M. et al. (2017): Ethical issues in human organoid and gastruloid research. In: Development 144: 942–945.

National Institutes of Health (2016): Glossary. In: Bethesda, MD (Hrsg.): Stem cell information. Unter: https://stemcells.nih.gov/info/2001report/appendixF.htm [27.05.2020].
Nature Methods Editors (2018): Method of the year 2017: Organoids. In: Nature Methods 15: 1.

Park, S. E. et al. (2019): Organoids-on-a-chip. In: Science 364: 960–965.
Potten, C. S./Lajtha, L. G. (1982): Stem cells versus stem lines. In: Annals of the New York Academy of Sciences 397: 49–61.

Science Editors (2019): Special section: Approximating organs. In: Science 364: 946–965.
Simian, M./Bissell, M. J. (2017): Organoids: A historical perspective of thinking in three dimensions. In: Journal of Cell Biology 216: 31–40.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Takahashi, S./Yamanaka, S. (2006): Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. In: Cell 126: 663–676.

Takebe, T./Wells, J. M. (2019): Organoids by design. In: Science 364: 956–959.

Teller, P. (2001): Twilight of the perfect model model. In: Erkenntnis 55: 393–415.

Weisberg, M. (2013): Simulations and similarity. Oxford University Press, Oxford.

Yin, X. et al. (2016): Engineering stem cell organoids. In: Cell Stem Cell 18: 25–38.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Paola Nicolas, Fred Etoc und Ali H. Brivanlou

5. Zur Ethik menschlicher Embryoidmodelle: die Schaffung einer konsistenten gesellschaftlichen Vereinbarung

Übersetzt von Lilian Marx-Stölting und Angela Osterheider

Als Embryoide werden mehrzellige Gebilde bezeichnet, die natürlichen Embryonen sowohl in Bezug auf die enthaltenen Zelltypen als auch auf die dreidimensionale Organisation ähneln. In diesem Kapitel erörtern wir den ethischen und rechtlichen Umgang mit menschlichen Embryoidmodellen und argumentieren, dass die (bisherige) Einbettung dieser Frage in die Debatte um den moralischen Status des Embryos weder zu einem gesellschaftlichen Konsens noch zu einer umsetzbaren Politik führen wird. Wir zeigen, dass die Bestimmung unserer gesellschaftlichen Prioritäten entscheidend ist, um für diese neuen Entitäten eine konsistente ethische Richtlinie entwerfen zu können. Nach einem Überblick über die jüngsten Fortschritte auf diesem Forschungsgebiet unterscheiden wir ethische Fragen, die durch verschiedene Arten von Embryoiden aufgeworfen werden: (1) Embryoide, die (nur) Bestandteile von Embryonen nachbilden, und (2) Embryoide, die den Embryo als Ganzes nachbilden. Innerhalb der zweiten Kategorie diskutieren wir die Einordnung dieser Embryoide bezüglich der „14-Tage-Regel" (die in Ländern, die Forschung mit Embryonen zulassen, weit verbreitete Grenze für die Kultivierung natürlicher Embryonen in vitro bis zum 14. Tag nach der Befruchtung) und ziehen daraus Schlussfolgerungen für zukünftige Regelungen.

Dieses Kapitel versteht sich damit als Aufruf zu mehr Konsistenz in der biomedizinischen Forschung mit menschlichen Materialien; im Zuge dessen wird versucht, Embryoide innerhalb eines Spektrums bestehender Praktiken zu verorten, das von der Stammzellforschung oder künstlichen Befruchtung (IVF) bis hin zur Forschung an Menschen reicht. Die gegenwärtige Praxis, menschliche Embryonen ohne Rücksicht auf ihren potenziellen Nutzen einzufrieren oder zu verwerfen widerspricht der

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Annahme einer besonderen Berücksichtigung von menschlichem Material. Im Unterschied dazu wird mit der Schaffung synthetischer Modelle zu Forschungszwecken gerade anerkannt, dass kein menschliches Material unnötig und ohne Prüfung verwendet werden, sondern im Rahmen hochrangiger Forschung immer der Menschheit dienen sollte. Wir argumentieren, dass es an der Zeit ist, das vollständige Verbot der Embryonenforschung – bezogen auf natürliche oder synthetische Embryonen – über die zulässigen 14 Tage hinaus zu überdenken, und dass die Forschung an synthetischen Embryonen dabei kontextabhängig beurteilt werden sollte: Je weiter das Stadium der synthetischen Embryonen fortgeschritten ist, desto mehr wissenschaftliche Begründungen, gesellschaftliche Vorteile und Kontrollen sowie Beurteilungen des Nutzens, der Absichten, der Notwendigkeit, der Risiken und des Nutzens des jeweiligen Forschungsprojekts sind erforderlich.

5.1 Einführung

Wissenschaftliche Innovationen lösen oft Befürchtungen aus. Das trifft ganz besonders zu, wenn es um menschliche Embryoide geht. In den letzten Jahren hat sich ein sich rasch entwickelndes Forschungsgebiet herausgebildet, das untersucht, wie man Embryonen aus ihren Grundbestandteilen – pluripotenten Stammzellen und deren Derivaten – herstellen kann (Shahbazi et al., 2019). Infolgedessen wurde in sensationsheischenden Schlagzeilen über die Herstellung „synthetischer Menschen“ in Laboratorien berichtet, während die alltägliche Realität der wissenschaftlichen Forschung in einem Labor weit von diesen eingängigen Schlagzeilen entfernt ist. Darüber hinaus hat es das politische Klima, zumindest in den USA, fast unmöglich gemacht, über den ethischen Status von Embryoiden zu diskutieren, ohne sofort die Tür zu einer breiteren Diskussion über Abtreibung zu öffnen. Die Heftigkeit dieser Debatte hat dabei zu einer verzerrten Darstellung dieser komplexen technologischen Innovationen beigetragen. Gleich der Bemühungen, sich auf technische Einzelheiten zu fokussieren, kehren wir immer wieder zu der umfangreichen und unlösbaren Debatte über die moralische Unantastbarkeit des Embryos zurück. Darüber hinaus haben die jüngsten Einschränkungen der Finanzierung durch die National Institutes of Health (NIH) in den USA für die Forschung an embryonalen Modellen und embryoähnlichen Strukturen dazu geführt, dass es für Wissenschaftler/-innen noch schwieriger geworden ist, sich Gehör zu verschaffen und klar zum Ausdruck zu bringen, dass es nie die Absicht und das langfristige Ziel ihrer Forschung war, Menschen in einem Labor zu erzeugen. Folglich besteht ein stillschweigender Konsens, sich eher bedeckt zu halten, während man sich nach einem günstigeren sozio-politischen Klima sehnt, und trotz

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

zahlreicher Aufrufe zur Aufnahme einer internationalen Diskussion wurden bisher nur sehr wenige Neuregelungen vorgeschlagen. Wir schlagen dagegen vor, die Debatte von der Diskussion über den moralischen Status des Embryos zu verlagern auf die Definition einer gesellschaftlichen Vereinbarung, das der klinischen Forschung zugute käme und gleichzeitig anerkennen würde, dass kein menschliches Material leichtfertig ohne angemessene ethische Kontrolle verwendet werden sollte.

5.2 Aktueller Stand der Forschung an menschlichen Embryoiden

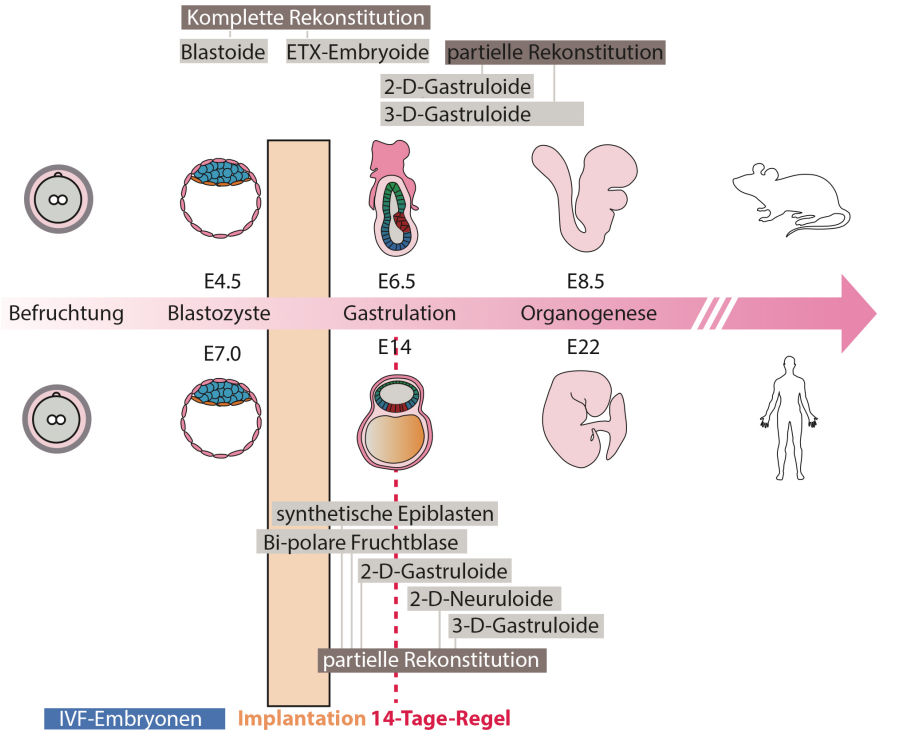
Die Gewinnung von embryonalen Stammzellen des Menschen und der Maus hat die Möglichkeit eröffnet, mit embryonalen Bestandteilen zu arbeiten. Eine spannende Herausforderung ist dabei der Versuch, die minimal notwendigen physikalischen und chemischen Bedingungen zu erkunden, die ihre Selbstorganisation in Embryoide auslösen können, vielzellige Einheiten, die natürlichen Embryonen ähneln, nicht nur hinsichtlich der Zelltypen, sondern auch der 3-D-Organisation. Dieser Bottom-up-Ansatz in der Embryologie, Embryonen aus ihren Basiskomponenten wiederaufzubauen, hat das Potenzial, die grundlegenden Prinzipien der Säugetierembryogenese aufzudecken, was Auswirkungen auf die Reproduktions- und Regenerationsmedizin haben dürfte.

Bei der Entwicklung der Maus und des Menschen werden ähnliche Zwischenstadien durchlaufen, allerdings mit zeitlicher Verzögerung und morphologischen Unterschieden (siehe Abbildung 1).

Kurz nach der Befruchtung teilt sich die einzellige Eizelle und wird zu einem Ball von Zellen, die sich verdichten und bald darauf in die drei Zelltypen unterteilen, die später die Blastozyste bilden. Während sich jeder dieser Zelltypen rasch ausdehnt, kommt es zum wichtigsten Schritt in der Entwicklung: zur Gastrulation. In diesem Stadium bildet sich eine vorübergehende Struktur, der sogenannte Primitivstreifen, der die radiale Symmetrie (Kugelsymmetrie) der embryonalen Scheibe (Epiblast) aufbricht und zum Entstehen der drei embryonalen Keimschichtderivate führt: Ektoderm, Mesoderm und Entoderm, die die Grundlage für den Bauplan des Körpers und die Ausrichtung der embryonalen Achsen bilden. Die zellulären Nachkommen der embryonalen Keimschichten bringen alle Organe des erwachsenen Körpers hervor (siehe Einleitung, Kap. 2.1). Aus dem Ektoderm entsteht z. B. das gesamte Nervensystem, die Sinnesorgane und die Haut; aus dem Mesoderm das Blut, das Herz, die Muskeln, die Knochen und aus dem Entoderm u. a. die Lunge, der Darm, die Bauchspeicheldrüse und die Leber. Die anschließende Morphogenese der drei Keimschichten liefert die Anlagen für die verschiedenen Organe, die weiterwachsen, um schließlich reif und funktionsfähig

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Abbildung 1: Zeitleiste der frühen Entwicklung von Mensch und Maus



zu werden (siehe Abbildung 1). Embryonalzellen, die sich außerhalb des Epiblasten befinden, erzeugen extra-embryonales Gewebe, das für die Anheftung des Embryos an die Gebärmutter und die Bildung von Plazenta und Nabelschnur notwendig ist.

Aus dieser kurzen Beschreibung wird deutlich, dass das Vorhaben, einen Embryo von Grund auf neu aufzubauen, eine schwierige Aufgabe ist. Zum einen besteht eine offensichtliche architektonische Herausforderung, da Embryonen in jedem Stadium aus mehreren Zelltypen bestehen, die in einer eigentümlichen Architektur angeordnet sind. Zum anderen – und sogar noch herausfordernder – ist die frühe Embryonalentwicklung sehr dynamisch, und die Formveränderungen, die in den ersten Wochen der Entwicklung auftreten, sind die entscheidendsten, die in der Lebensspanne eines Organismus auftreten. Trotz dieser Hindernisse gehen wir davon aus, dass es technisch möglich werden könnte, Embryoide zu erzeugen, die mithilfe bestimmter biotechnolo-

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

gischer Methoden hergestellt werden und in der Lage sind, sich in spätere Stadien weiterzuentwickeln.

Innerhalb dieses Rahmens hat sich die synthetische Embryologie im letzten Jahrzehnt etabliert (siehe auch Shahbazi et al., 2019). Da die Maus aus historischer Perspektive das Modell der Wahl für die Embryologie von Säugetieren war, überrascht es nicht, dass Mausembryoide derzeit deutlich weiter entwickelt sind als menschliche Embryoide. Es können zwei Arten von Embryoiden unterschieden werden: diejenigen, die auf eine (möglichst) vollständige Rekonstitution eines bestimmten Embryonalstadiums abzielen, wobei alle Zelltypen in der spezifischen Geometrie vorliegen, und diejenigen, die eine teilweise (partielle) Rekonstitution eines Embryos mit nur einer Teilmenge der in einem bestimmten Embryonalstadium vorhandenen Zelltypen darstellen. Das Konzept, einen nahezu (d. h. soweit dies in einem In-vitro-Modell möglich ist) vollständigen Embryo aus pluripotenten embryonalen Zellen nachbilden zu können, ist ein Erbe der klassischen experimentellen Embryologiestudien des Amphibiensystems, die letztlich zum Klonen des ersten Tieres, eines Frosches (Gurdon, 1962), führten. Bisher haben nur wenige Studien zu Säugetiersystemen über die Erzeugung von fast „vollständig rekonstituierten" frühen Embryonen im Blastozystenstadium („Blastoide"; Rivron et al., 2018a; Li et al., 2019; Sozen et al., 2019) oder Gastrulationsstadium („Gastruloide"; hier auch „ETX-Embryoide"[1]; Sozen et al., 2018) berichtet, und dies auch nur bei der Maus (siehe Abbildung 1). Diese Studien nutzen die Möglichkeit, aus embryonalen Stammzellen der Maus unabhängige und stabile Kulturen der verschiedenen Zelltypen herzustellen, die die Blastozyste bilden. Dies hat die Herstellung von Embryoiden durch einen Ansatz erleichtert, bei dem die verschiedenen Zelltypen unabhängig voneinander hergestellt und unter bestimmten Bedingungen zusammengebracht werden. Bemerkenswert ist, dass die verschiedenen Zelltypen, sobald sie einmal vorliegen, in der Lage sind, sich mit unterschiedlicher Effizienz selbst zu embryonalen Anordnungen zusammenzufügen. Bis jetzt sind dies die einzigen erfolgreichen Versuche, fast vollständige Mausembryoide zu erzeugen, die möglicherweise eingepflanzt werden könnten, um eine Schwangerschaft bei Mäusen einzuleiten. Bislang haben sowohl „Blastoide" als auch „ETX-Embryoide" beim Transfer in vivo den Prozess der Einnistung in die Gebärmutter (Implantation) eingeleitet, was auch die weitere Morphogenese des Embryoids auslöste; aber die so entstandenen Strukturen konnten aus unbekannten Gründen in vivo keine späteren Entwicklungsstadien erreichen.

1 ETX steht für die Anfangsbuchstaben der drei verwendeten Maus-Zelllinien.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Drei weitere populäre Methoden haben eine „partielle Rekonstitution“ des menschlichen oder Mausembryos beginnend bei den Gastrulationsstadien erreicht:

a) Bei 2-D-Gastruloiden wurden Mikrostrukturierungstechniken eingesetzt, um pluripotente Stammzellen in Kolonien definierter Form und Größe zu erhalten (Warmflash et al., 2014). In dieser Versuchsanordnung ist die geometrische Eingrenzung der Kolonien ausreichend, um dynamische Signalwellen zu erzeugen, die die radiale Selbstorganisation der Keimschichten induzieren (Chhabra et al., 2019). Während in diesem System extra-embryonale Bestandteile vorkommen, ist die Geometrie zweidimensional und die dreidimensionale Struktur der Gastrula wird nicht nachgebildet. Eine Erweiterung dieser Methode hat „Neuruloide“ hervorgebracht, die eine sehr genaue Nachbildung des ektodermalen Bereichs in den Neurulationsstadien nach der Gastrulation darstellen. Sie verfügen über alle der vier wichtigsten ektodermalen Gewebe: Nervengewebe, Neuralleiste, sensorische Plakode (aus der sich später etwa die Linse des Auges oder die Sinneszellen des Innenohrs entwickeln) und Haut, die ähnlich wie beim natürlichen Embryo nebeneinander liegen (Haremaki et al., 2019). Diese selbstorganisierenden synthetischen Modelle, die man zu Tausenden herstellen kann, sind wertvolle Werkzeuge für aktuell forschende Embryologinnen und Embryologen, da sie eine unbegrenzte Quelle biologischen Materials bieten, um Stadien unserer eigenen Entwicklung zu erforschen, die sonst nicht untersucht werden könnten.

b) Der zweite Embryoid-Typ konzentriert sich ausschließlich auf den Kern des Embryos: den Epiblasten.[2] Bei diesem Ansatz wird er als eine Kugel, ein synthetischer Epiblast, dreidimensional modelliert und kann dann durch den Einsatz von Morphogenen[3] zur Gastrulation veranlasst werden (Shao et al., 2017; Simunovic et al., 2018). Es handelt sich dabei um eine partielle Darstellung eines Embryos, da Nervengewebe ebenso wie alle extra-embryonalen Zelllinien vollständig fehlen.

c) Schließlich beruhen 3-D-Gastruloide auf pluripotenten Stammzellaggregaten, die durch einen Impuls eines Wachstumsfaktors zur Differenzierung angeregt werden

2 Der Säugetier-Embryo (einschließlich des Menschen) enthält im Blastozystenstadium verschiedene Bereiche, die später unterschiedliche Funktionen haben. Aus dem Embryoblasten gehen später alle Gewebe des eigentlichen Embryos hervor. Der Trophoblast bildet die äußere Begrenzung der Blastozyste, ist für die Ernährung zuständig und bildet den embryonalen Teil der Plazenta. Als Epiblast bezeichnet man einen Teil des Embryoblasten, der dem Trophoblasten anliegt und den äußeren Teil der Keimscheibe bildet. Er besteht aus speziellem Epithel und bildet später den Primitivstreifen, der den Beginn der Gastrulation markiert, während der die drei Keimschichten Entoderm, Mesoderm und Ektoderm entstehen.

3 Morphogene sind Signalmoleküle, die die Entstehung von Mustern und Formen während der Entwicklung von Vielzellern steuern. Werden sie dem Kulturmedium beigefügt, lösen sie in vitro verschiedene Differenzierungsschritte aus.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

und sowohl aus Mauszellen (Beccari et al., 2018) als auch aus menschlichen Zellen (Moris et al., 2020) gewonnen wurden. 3-D-Gastruloide bieten eine axiale Organisation, die an die anterio-posteriore embryonale Achse (von vorne bis hinten) erinnert. Sie liefern eindrucksvolle Modelle der mesodermalen Entwicklung mit Zellbewegungen, die zur Verlängerung der embryonalen Achse und zur Bildung von Muskeln (Somitogenese) (Moris et al., 2020) führen. Wie synthetische Epiblasten sind sie eine partielle Darstellung eines Teils des Embryos, dem neurales Gewebe und extra-embryonale Bestandteile fehlen.

Während in einigen Schlagzeilen über die Erzeugung lebensfähiger synthetischer Embryonen, die sich zu einem Menschen entwickeln können, berichtet wird, ist die Realität der angesprochenen Methoden zumindest im Moment noch weit hiervon entfernt. Erstens konzentrierten sich die meisten Arbeiten in diesem Bereich auf eine nur teilweise Rekonstitution embryonaler Teile. Sie sind daher per definitionem nicht in der Lage, sich zu einem Menschen zu entwickeln. Wie oben bereits erwähnt, ist nur für die Maus über vollständig rekonstituierte Embryoide berichtet worden, und zwar entweder im Blastozystenstadium vor der Implantation oder im frühen Gastrulationsstadium, etwa zum Zeitpunkt der Einnistung. Darüber hinaus konnten sich diese Embryoide nach der Einpflanzung in die Gebärmutter der Maus zwar etwas weiter entwickeln und die Einnistung einleiten, sie sind aber bei Weitem nicht in der Lage, sich bis zur Geburt zu entwickeln, da ihre Entwicklung in vivo sehr früh endet. Die Anpassung der bei Mäusen verwendeten Herstellungsverfahren zur Bildung von menschlichen Blastoiden oder ETX-Embryoiden ist zweifellos nur eine Frage der Zeit. Um Protokolle, die für die vollständige Rekonstitution von Embryonen in der Maus entwickelt wurden, an die menschliche Umgebung anzupassen, sind Methoden zur Gewinnung menschlicher extra-embryonaler Zellen erforderlich. Diese werden derzeit unter Hochdruck entwickelt (Gao et al., 2019; Dong et al., 2020). Sobald diese menschlichen Embryoide erzeugt worden sind, wäre es theoretisch möglich, diese in eine menschliche Gebärmutter einzupflanzen. Obwohl vom jetzigen Stand der Technik bis zur Erzeugung entwicklungsfähiger menschlicher Embryonen noch ein langer Weg zurückzulegen ist, könnte dies vor dem Hintergrund der in den letzten Jahren erzielten Fortschritte innerhalb des nächsten Jahrzehnts geschehen.

5.3 Der aktuelle Stand der Regulierung menschlicher Embryonenmodelle

Gegenwärtig gibt es wenige explizite Vorschriften zu in vitro selbstorganisierenden menschlichen Embryonenmodellen, die aus pluripotenten Zellen abgeleitet und in

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

räumlich begrenzter Anordnung kultiviert wurden (Matthews/Yang, 2018). Es ist unklar, inwieweit die 14-Tage-Regel – die weithin (z. B. in den USA und Großbritannien) angewandte Grenze für die Kultivierung natürlicher Embryonen in vitro bis zu 14 Tage nach der Befruchtung (Department of Health & Social Security, 1984; Ethics Advisory Board, 1979) – auf menschliche Embryonenmodelle übertragen werden kann. Darüber hinaus ist unklar, wie diese Regel auf Embryoide übertragen werden kann, von denen bekannt ist, dass sie eine zeitlich veränderte Entwicklung zeigen und so die Zeitachse der Entwicklung normaler Embryonen umgehen können.

Die aktuell gültige Richtlinie der Internationalen Gesellschaft für Stammzellforschung (ISSCR) aus dem Jahr 2016 enthält wenige Vorschläge zur Regelung embryoähnlicher Strukturen: Bei „Forschung, welche die In-vitro-Kultivierung von Embryonen oder die experimentelle Erzeugung embryoähnlicher Strukturen, die sich zu einem menschlichen Organismus entwickeln können, beinhaltet", sollen, nach Überprüfung durch einen Prozess zur Beaufsichtigung der Forschung an menschlichen Embryonen (genannt EMRO, engl. Human Embryo Research Oversight) als zulässig erachtet werden, solange „möglichst geringe Zeiträume für die In-vitro-Kultivierung gemäß einer stringenten wissenschaftlichen Grundlage sichergestellt werden"[4] (ISSCR, 2016: 9).[5]

Nach der ISSCR sollten die beiden folgenden Forschungsaktivitäten verboten werden:

a) Das „In-vitro-Kultivieren eines intakten menschlichen Präimplantationsembryos oder einer organisierten embryoähnlichen Zellstruktur, die sich zu einem menschlichen Organismus entwickeln kann, ungeachtet des Verfahrens zu ihrer Gewinnung, ab Tag 14 oder nach Bildung des Primitivstreifens, je nachdem was früher eintritt" (ebd.).
b) „Experimente, bei denen eine Gestation menschlicher Embryonen oder organisierter embryoähnlicher Zellstrukturen, die sich zu einem menschlichen Organismus entwickeln können, ex utero oder in einem nicht-menschlichen Tieruterus erfolgt" (ebd.).

4 Offizielle deutsche Übersetzung unter: https://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/guidelines-2016/isscr_germanguidelines_updates_03.pdf?sfvrsn=2 [11.08.2020].

5 Die Fähigkeit, einen Organismus zu bilden, wird auch als organismisches Potenzial bezeichnet. Paradoxerweise kann man erst sicher wissen, ob ein Embryoid organismisches Potenzial hat, wenn man es sich bis hin zu einem Organismus entwickeln lässt – und das heißt bis zur Geburt, was jedoch aus ethischen Gründen weltweit abgelehnt wird (Verbot des reproduktiven Klonens).

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Diese Leitlinien ermöglichen die Embryonenforschung vor 14 Tagen, stehen aber im Gegensatz zu den jüngsten Einschränkungen der NIH über die Finanzierung der Forschung an jeder Art von Embryoiden in allen Stadien; wodurch die Debatte geschürt wird. Vor dem Hintergrund, dass die ISSCR-Richtlinie Forschungsaktivitäten an synthetischen Embryonen nach 14 Tagen verbietet, argumentieren wir hier, dass es an der Zeit ist, das vollständige Verbot der Embryonenforschung – für natürliche und synthetische Embryonen – über die 14-Tage-Regel hinaus zu überdenken.

5.4 Zwei Sackgassen in der Debatte

Im Allgemeinen wurde die Debatte häufig wie folgt dargestellt: Sollten menschliche Embryoide den gleichen ethischen Status haben und als solche mit derselben ethischen Beaufsichtigung der Forschung reguliert werden wie intakte menschliche Embryonen? Eine solche Rahmung setzt voraus, dass wir wissen, 1) was der moralische Status eines natürlichen Embryos ist und 2) ob synthetische Embryonen mehr als ein Modell sind und in die gleiche Kategorie wie natürliche Embryonen fallen sollten, d. h. ob sie ein Potenzial haben, sich zu einem Menschen zu entwickeln. Es ist allerdings unwahrscheinlich, dass diese Fragen beantwortet werden aus den folgenden Gründen:

5.4.1 Das Fehlen eines Konsenses über den moralischen Status des Embryos

Die Debatte über den moralischen Status eines natürlichen Embryos war von Beginn an ein Minenfeld und umfasst ein breites Spektrum von Positionen (Iltis et al., 2019). Manche sind der Ansicht, dass das Konzept des moralischen Status binär ist: Eine Entität hat entweder einen vollen moralischen Status mit einer Reihe von Rechten (George/Gómez-Lobo, 2005) oder sie hat keinen moralischen Status. Im Gegensatz dazu sehen andere den moralischen Status als entwicklungsbezogen emergent an, gehen also davon aus, dass er durch bestimmte Entwicklungsprozesse erst begründet ist und mit der Entwicklung ansteigt (Singer/Kuhse, 1986; De Grazia, 2008). Von der Ansicht, dass Embryonen von der Empfängnis an einen vollen moralischen Status haben, über die Ansicht, dass sie im Zuge ihrer Entwicklung einen höheren moralischen Status erlangen, bis hin zu der, dass sie überhaupt keinen moralischen Status haben, kann in der Öffentlichkeit oder auch in religiösen Gruppen kein Konsens erreicht werden. Meinungsverschiedenheiten über den moralischen Status eines Embryos bestehen sogar unter katholischen Gläubigen innerhalb der strengen Grenzen der römischen Kirchenorthodoxie (Congregation for the Doctrine of the Faith, 1987). Laut Aquin ist die Tötung erst dann Mord, wenn der Fötus von der rationalen Seele belebt ist (Ford,

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

1989). Daher lassen manche Theologinnen und Theologen trotz des gegenwärtigen katholischen Konsenses, dass das menschliche Leben mit der Empfängnis beginnt, die Möglichkeit offen, den moralischen Status als biologisch emergent zu betrachten. Die Ansichten über den moralischen Status des Embryos beruhen inhärent auf unvereinbaren Werten der verschiedenen Parteien.

Eine eindrucksvolle Demonstration des fehlenden Konsenses ist, dass keine der beiden oben genannten etablierten Richtlinien, weder die 14-Tage-Regel selbst noch die Empfehlungen der ISSCR, auf dem moralischen Status basiert. Die 14-Tage-Regel ist nicht das Ergebnis eines Konsenses über den moralischen Status des menschlichen Embryos, sondern das Produkt einer vernünftigen Übereinkunft zwischen Parteien mit gegensätzlichen Ansichten. Sie hatte gerade den Vorteil, der Kultivierung des natürlichen Embryos eine klare und handhabbare Entwicklungsgrenze zu setzen, ohne sich dabei auf moralische Werte zu stützen. Doch trotz dieses fehlenden Konsenses in einer pluralistischen Gesellschaft befriedigen die jüngsten Beschränkungen der NIH-Finanzierung für die Forschung an embryonalen Modellen und embryoähnlichen Strukturen nur den Teil der Öffentlichkeit, der sich am stärksten gegen jegliche Forschung an Embryonen, ob natürlich oder synthetisch, ausspricht.

5.4.2 Das Fehlen eines Konsenses bezüglich des Modellproblems

Die andere besonders umstrittene Frage, ist, ob Embryoide mehr als ein Modell sind und ihnen folglich derselbe ethische Status zukommt wie intakten natürlichen Embryonen. Diese Frage kann durch einen ausführlichen Vergleich der Eigenschaften synthetischer und natürlicher Embryonen beantwortet werden. Dies kann auf vielen quantitativen Ebenen erfolgen, von der molekularen Signatur der verschiedenen Zelltypen über die Form der Gewebe bis hin zur gesamten Morphologie. Da die In-vitro-Strukturen jedoch immer komplexer werden und ihre analytische Beschreibung immer detaillierter wird, wird es immer schwieriger, eine Grenze zu ziehen und zu wissen, wann Ähnlichkeit zu einer Identität in der Natur wird. Wissenschaftler/-innen (Aach et al., 2017; Hyun et al., 2020) haben betont, dass die Modellfrage einen Teufelskreis darstellt: Modelle menschlicher Embryonen sollen Experimente an menschlichen Embryonen vermeiden, aber eigentlich wäre mehr Forschung an menschlichen Embryonen nötig, um zu wissen, ob synthetische menschliche Embryonen nur ein Paradigma oder mehr als ein Modell sind. Wir brauchen jetzt ein In-vivo-Äquivalent zu unseren Modell-Embryonen, um beurteilen zu können, welchem Entwicklungsstand die Modelle wie genau entsprechen. Unter der Annahme, dass es uns gelingen würde, diese Embryoide über den 14. Tag hinaus zu kultivieren, wäre es ohne diese Kontrollen

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

sehr schwierig zu bestimmen, wie gut die In-vitro-Modelle natürliche embryologische Ereignisse, die in diesem Stadium auftreten, getreu wiedergeben. Der endgültige Beweis der Einnistung und Entwicklung eines synthetischen Embryos in einer natürlichen Gebärmutter kommt aus ethischen Gründen nicht in Frage. Selbst wenn dies technisch möglich wäre, was wahrscheinlich nur eine Frage der Zeit ist, sollten Embryonenmodelle nicht für die direkte Verwendung in der assistierten Reproduktion mit dem Ziel einer Schwangerschaft hergestellt werden.

5.5 Entwicklung einer konsistenten gesellschaftlichen Vereinbarung

Wie bereits erwähnt, ist es unrealistisch, irgendeine Art von Konsens über den moralischen Status des Embryos – natürlich oder synthetisch – zu erwarten, da diese Frage ohne eine philosophische Rahmung, die weit über die strikten Grenzen der Biologie hinausgeht, nicht beantwortet werden kann. Dass die Konfliktparteien in ihrer Argumentation nicht die gleichen Prämissen teilen, hat die öffentliche Debatte über den moralischen Status des Embryos in eine Sackgasse geführt, die den Gesetzgebern nicht dabei helfen wird, irgendeine Art der zukünftigen Regulierung zu entwerfen. Dies bedeutet keinesfalls, dass die Frage nach dem moralischen Status des menschlichen Embryos als solche gesellschaftlich irrelevant ist. Im Gegenteil, jede Partei vertritt Positionen, die zur Ausgewogenheit beitragen, indem sie die Art und Weise mit beeinflussen, wie wir das Thema einordnen. Diese dynamischen Spannungen erinnern uns daran, dass wir äußerste Vorsicht und Wachsamkeit walten lassen müssen, wenn es um die Forschung mit menschlichem Material geht und darum, den Raum für eine pluralistische Diskussion zu wahren. Da die Frage nach dem moralischen Status des Embryos bislang jedoch unzureichend war, um solide Regelungen zu liefern, ist es vielleicht an der Zeit, ihre Rahmung zu ändern. Die Frage „Was halte ich für den moralischen Status eines Embryos?“ unterscheidet sich deutlich von der Frage „Was sollen wir als Gesellschaft in Bezug auf Embryonen tun?“. Sie ist auch ganz anders gelagert als die Frage hinsichtlich synthetischer Embryonen. Die Definition unserer gesellschaftlichen Prioritäten ist daher entscheidend, um für diese neuen Entitäten eine konsistente ethische Richtlinie entwerfen zu können (Annas et al., 1996).

5.5.1 Der Fall der partiellen embryonalen Rekonstitution

Der gegenwärtige Stand der Technik bietet nur eine teilweise und unvollständige Rekonstitution des intakten menschlichen Embryos. Dazu gehören Forschungsarbeiten,

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

die nicht alle Zelllinien miteinbeziehen (z. B. synthetische Epiblasten, 3-D-Gastruloide, Strukturen der Fruchtblase) oder Modelle umfassen, bei denen wesentliche Merkmale und die 3-D-Architektur des Embryos eindeutig fehlen (z. B. 2-D-Gastruloide). Daher sind diese Embryoide nicht gleichwertig mit intakten Embryonen, da sie kein organismisches Potenzial besitzen, d. h. sich nicht bis zur Geburt entwickeln können. Als solche werfen sie keine ethischen Probleme auf und sollten nicht verpflichtend überprüft werden müssen. Schließlich könnten potenzielle ethische Fragen aufgeworfen werden, wenn diese Strukturen über lange Zeiträume kultiviert werden, um funktionelle Organe zu modellieren. Zerebrale Organoide und die Frage nach deren Bewusstseinszustand ist hierfür ein Beispiel (siehe zu dieser Frage auch Schicktanz, Kap. 6). Eine öffentliche Debatte über die moralischen Eigenschaften, die unsere Gesellschaft für wichtig erachtet, könnte zur Regulierung dieser Organoide genutzt werden, aber das würde den Rahmen dieses Kapitels sprengen und wird an anderer Stelle diskutiert (Aach et al., 2017).

5.5.2 Ethische Überlegungen zur vollständigen embryonalen Rekonstitution vor der „14-Tage-Grenze“

Wie bereits erwähnt, gibt es derzeit keinen Bericht über vollständige menschliche Embryoide, die ein Implantationspotenzial aufweisen könnten. Allerdings sollten wir auch zukünftige moralische Bedenken antizipieren. Einige werden vielleicht über die ethische Zulässigkeit von vollständigen synthetischen Modellen ausschließlich für Forschungszwecke diskutieren. Wir fordern an dieser Stelle jedoch ethische Konsistenz. Derzeit existieren über eine Million kryokonservierter[6] Embryonen in IVF-Zentren und Kryobanken. 90.000 davon werden höchstwahrscheinlich jedes Jahr verworfen (Gurmankin et al., 2003; Gleicher/Caplan, 2018). Diese Zahlen sind so hoch, dass es nur eine Frage der Zeit ist, bis die stete Aufbewahrung von Embryonen für Kryobanken unerschwinglich wird. „Diese Embryonen werden derzeit entweder als bloßer Abfall behandelt oder bis zu ihrer unvermeidlichen Vernichtung kryokonserviert gehalten“ und werden daher nie für Forschungszwecke verwendet, sondern eher ‚aufgegeben‘ (Gleicher/Caplan, 2018: 141). Folglich haben Wissenschaftler/-innen die Einrichtung gemeinnütziger Biobanken für menschliche Embryonen zur Verwendung in der Forschung vorgeschlagen, da „ein höherer Zweck, eine stellvertretende Zustimmung und eine angemessene öffentliche Aufsicht in der Tat eine weitaus respektvollere Verwendung von aufgegebenen menschlichen Embryonen darstellen würden“ (ebd.). In eine

6 D. h. z. B. für eine spätere Nutzung eingefrorene Embryonen.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ähnliche Richtung argumentieren auch Philosophen wie Sissela Bok (1988), Thomas Douglas und Julian Savulescu (2009) oder Michael Sandel (2005): Auf natürliche Weise gehen so viele Embryonen während der ersten Phase der Schwangerschaft verloren, dass, wenn wir ernsthaft über den Embryonenverlust besorgt wären, es notwendig wäre, einen monumentalen Kampf gegen alle Fehlgeburten zu führen. Wir befinden uns daher letztlich in einer paradoxen Situation, in der wir uns intensiv mit der ethischen Zulässigkeit synthetischer Embryonen befasst haben, während unsere Gesellschaft die große Zahl verworfener eingefrorener Embryonen aus der IVF oder auch durch frühe Fehlgeburten nicht in derselben Weise für ethisch bedenkenswert hält. Die Forschung mit Embryoiden hat jedoch das Potenzial, Behandlungen von Unfruchtbarkeit zu erforschen, und daher kann derartige Forschung langfristig zu einer geringeren Anzahl von Embryonen führen, die für einen erfolgreichen IVF-Zyklus benötigt werden. So kann die Gesamtzahl der verworfenen Embryonen verringert und können Fehlgeburten vermieden werden. Mit anderen Worten: Die Herstellung synthetischer Modelle für Forschungszwecke ist ethisch nicht problematischer als die Ansammlung eingefrorener Embryonen ohne jeglichen Nutzen für unsere Gesellschaft. Die gegenwärtige Praxis, menschliche Embryonen einzufrieren oder zu entsorgen ohne Beachtung ihres potenziellen Nutzens, widerspricht genau genommen der Annahme einer besonderen Berücksichtigung von menschlichem Material. Umgekehrt wird mit der Herstellung synthetischer Modelle für Forschungszwecke gerade anerkannt, dass kein menschliches Material ohne Grund und Prüfung verwendet werden, sondern bei der Beantwortung hochrangiger Forschungsfragen immer der Menschheit dienen sollte.

5.5.3 Ethische Standards für die zukünftige Forschung an vollständigen Embryoiden nach 14 Tagen

Wir müssen uns mit künftigen ethischen Bedenken befassen, die durch vollständige Embryoide aufgeworfen werden, die eines Tages die menschliche Embryonalentwicklung über 14 Tage hinaus nachahmen könnten. Für diese Entwicklungen ist höchstwahrscheinlich der Einsatz einer künstlichen Membran notwendig, um eine Einnistung in die Gebärmutterwand nachahmen zu können. Die Debatten hierzu sind besonders kontrovers, da es keinen Konsens über den moralischen Status des Embryos weder in diesem noch in späteren Stadien gibt.

Nehmen wir einmal an, dass ein 14-tägiger Embryo bereits den vollen moralischen Status hat und daher den gleichen Schutz verdient wie eine Person. Das bedeutet nicht notwendigerweise, dass jegliche Experimente oder Forschungen unbedingt ver-

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

boten werden sollten. Die Forschung an Menschen zeigt, dass die moralische Würde einer Person an sich nicht jede Art von Forschung oder Experimenten ausschließt. Sie erfordert allerdings einen strengen und kohärenten Rahmen für die Bewertung der ethischen Zulässigkeit solcher Forschungsstudien. Unsere Gesellschaft hat hierfür z. B. die informierte Zustimmung zusammen mit anderen Prinzipien wie Transparenz, Verhältnismäßigkeit der Risiken und potenzieller Nutzen als Voraussetzung für Experimente an Menschen definiert.

Die ISSCR-Richtlinie aus dem Jahr 2016 stützt das Verbot der Kultivierung von Embryoiden nach 14 Tagen darauf, dass „ein breiter internationaler Konsens besteht, dass derartige Experimente einer stringenten wissenschaftlichen Grundlage entbehren, grundsätzliche ethische Fragen aufwerfen und/oder vielerorts illegal sind." (ISSCR, 2016: 9).

Wir argumentieren, dass wir diese Debatte wieder eröffnen sollten, da 1) die 14-Tage-Regel keine moralische Begründung hat. Viele Forschende haben diskutiert, ob das Auftauchen des Primitivstreifens als Ende der möglichen Entstehung von Zwillingen ein solides oder eher willkürliches Kriterium ist. Der Konsens besteht im Grunde nicht so sehr über den Inhalt einer solchen 14-Tage-Regel als vielmehr über die Erkenntnis, dass es für uns von Vorteil ist, eine Regel zu haben, auch wenn eine solche Regel willkürlich ist. 2) Wir sehen jetzt mehr und mehr den potenziellen medizinischen Nutzen der Forschung an Embryoiden nach 14 Tagen. Dazu gehören die Untersuchung der Ursachen von Unfruchtbarkeit, das Verständnis angeborener Geburtsfehler (Neuralrohr, Herz, Sinnesorgane usw.) und die Grundlagen von Entwicklungsstörungen. Wir kommen aus diesen Gründen zu dem Schluss, dass wir die Möglichkeit diskutieren sollten, vollständige Embryoide auch nach 14 Tagen zu kultivieren, und uns für ein erweitertes Regelwerk entscheiden sollten, das sowohl dem Menschen dient als auch anerkennt, dass kein menschliches Material – weder natürlich noch synthetisch – ohne Prüfung und Aufsicht verwendet werden sollte.

5.6 Empfehlungen für zukünftige Richtlinien

Die Forschung an vollständigen synthetischen Modellen über 14 Tage hinaus sollte streng geregelt und an einer Reihe von Prinzipien orientiert sein. Sie könnte etwa kontextabhängig bewertet werden: Je weiter entwickelt Embryoide sind, desto mehr wissenschaftliche Begründungen, gesellschaftliche Vorteile und Kontrollen, Beurteilungen des Werts, der Absichten und Notwendigkeit sowie der Risiken und Nutzen des Forschungsprojekts sind erforderlich. Wir passen im Folgenden die ISSCR-Richtlinie

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

aus dem Jahr 2016 an diese neuen Entitäten an und stützen uns dabei auf bisherige Empfehlungen von Wissenschaftler/-innen (Hyun et al., 2020):

(1) Wert: Verbesserungen der Gesundheit oder Erweiterungen des Wissens müssen aus der Forschung an vollständigen synthetischen Modellen über 14 Tage hinaus abgeleitet werden können. Um ethisch vertretbar zu sein, muss die Forschung an Embryoiden von Wert sein, insofern das wissenschaftliche Projekt eine Hypothese prüft, die wichtige Erkenntnisse über die menschliche Entwicklung hervorbringen kann. Das bedeutet nicht, dass die Forschung an Embryoiden unmittelbare praktische Auswirkungen haben muss. Grundlagenforschung ist für medizinische und klinische Innovationen unerlässlich. Das heißt, dass der Wert einer solchen Forschung von der Definition unserer sozialen und medizinischen Prioritäten abhängt und dass diese Forschung einen wichtigen Schritt hin zu diesen Prioritäten machen muss.

(2) Intention des Forschungsprojekts: „Die Absicht der Forschung sollte von den Regulierungsbehörden als das wichtigste ethische Kriterium angesehen werden" (Rivron et al., 2018b: 185). Welche Verpflichtungen sind von der wissenschaftlichen Gemeinschaft eingegangen worden, um sich selbst Grenzen zu setzen? Als Teil einer Vereinbarung sollten menschliche Embryonenmodelle nicht zur direkten Verwendung in der assistierten Reproduktion mit dem Ziel der Erzeugung einer Schwangerschaft hergestellt werden. Sie könnten jedoch als In-vitro-Modelle verwendet werden, um die menschliche Fortpflanzung besser zu verstehen. Das Studium eines bestimmten definierten Entwicklungsabschnitts oder eines bestimmten anatomischen Strukturgefüges sollte nicht in dieselbe Kategorie fallen wie die Modellierung einer kontinuierlichen Entwicklung eines intakten Embryos oder Fetus. Diese Ansätze werfen nicht die gleichen ethischen Bedenken auf.

(3) Notwendigkeit: Das Forschungsprojekt sollte möglichst den Einsatz unnötiger Mittel vermeiden. Die Projektbeschreibung sollte eine Erörterung alternativer Methoden enthalten. Wenn es möglich ist, einen bestimmten definierten Entwicklungsabschnitt eines bestimmten anatomischen Strukturgefüges zu untersuchen, anstatt die kontinuierliche Entwicklung eines intakten Embryos oder Fetus zu modellieren, sollte dieser Ansatz bevorzugt werden. Bei Forschungsfragen, die ohne die Modellierung einer kontinuierlichen integrierten embryonalen Entwicklung über 14 Tage hinaus nicht vollständig beantwortet werden können, sollte die Forschung mit Kultursystemen, die die integrierte Entwicklung des Embryos nach der Gastrulation ermöglichen, obligatorisch überprüft werden.

4) Risiken/Nutzen: Bei Kultursystemen, die die integrierte Entwicklung des Embryos nach dem Auftreten des Primitivstreifens modellieren könnten, müssen wir eine öffentliche Debatte darüber eröffnen, 1) wie weit wir, je nach potenziellem Nutzen

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

für die klinische und medizinische Forschung, bereit sind zu gehen und 2) wie wir den potenziellen Nutzen mit den potenziellen Risiken in ein Gleichgewicht bringen können. Wir haben oben das Fehlen eines Konsenses sowie der Gewissheit bezüglich des moralischen Status des Embryos und der Stadien, in denen er relevante moralische Merkmale aufweist, diskutiert. Aber wir müssen zumindest anerkennen, dass, je weiter das Entwicklungsstadium eines Embryoids fortgeschritten ist, es desto wahrscheinlicher ist, dass er einige relevante moralische Merkmale aufweist. Mit anderen Worten: Das Risiko, dass ein Embryoid in einem späteren Entwicklungsstadium einige relevante moralische Merkmale aufweist, muss Teil der Diskussion sein. Das Vorhandensein solcher moralischen Merkmale verbietet nicht notwendigerweise jede Art von Forschung, wie wir in unserem vorherigen Abschnitt über die Forschung an Menschen gezeigt haben. Ein solches Risiko (das in jedem Entwicklungsstadium unterschiedlich hoch ist) muss je nach der Bedeutung für und den Hinweisen auf einen künftigen potenziellen Nutzen abgeglichen werden. Abgesehen von den offensichtlichen Anwendungen auf Probleme der Unfruchtbarkeit sind auch die Ursachen von Entwicklungsstörungen noch unbekannt, und die Lösung von technischen Problemen wird höchstwahrscheinlich den Weg für die Herstellung von Organen für regenerative Therapien ebnen. Frühe angeborene oder sogar spät einsetzende Krankheiten entstehen oft in der frühen Embryogenese. Beispiele hierfür sind Autismus, Herzfehlbildungen und eine Vielzahl anderer Krankheiten, die ihre Wurzeln in der frühen Entwicklung haben. Autismus ist ein typisches Beispiel; falls wir je in der Lage sein sollten, die Ursache dessen zu verstehen, was bei autistischen Kindern abläuft, dann erfordert dies Kenntnisse darüber, was in den frühesten Stadien der neuronalen Entwicklung und der neuronalen Funktionen geschieht. Das früheste menschliche Gewebe, das für die Forschung zur Verfügung steht, stammt jedoch aus abgetriebenen menschlichen Feten, die in den meisten Fällen frühestens zwischen der 11. und 13. Woche nach der Empfängnis entnommen werden. Zwischen diesem Stadium und der vollständigen Einnistung des Embryos nach etwa 14 Tagen existiert daher eine Blackbox, die entscheidende Erkenntnisse über die Pathophysiologie der Entwicklungsstörung (Lehre von den Krankheitsvorgängen und Funktionsstörungen) enthält und für die Embryoide unschätzbare Informationen liefern könnten. In einem ersten Schritt schlagen wir daher vor, die Forschung sowohl an synthetischen als auch an natürlichen Embryonen auf bis zu 28 Tage auszudehnen, da das sensorische System in diesem Stadium noch zu unreif ist, um Empfindungsvermögen oder Schmerzen festzustellen (Hurlbut et al., 2017; Appleby/Bredenoord, 2018). Dies könnte der Startpunkt für die Erarbeitung der Rahmenbedingungen eines kontextabhängigen Umgangs sein, bei dem der Nutzen der Forschung gegenüber den Risiken von Fall zu Fall abgewogen wird.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

5) Transparenz und Beaufsichtigung: Die umfassende ISSCR-Richtlinie zeigt, wie wichtig ein strenges Monitoring durch eine speziell darauf ausgerichtete Beaufsichtigung der Forschung an menschlichen Embryonen (EMRO) ist. Diese Beaufsichtigung muss in Abhängigkeit von der Art der embryoähnlichen Entitäten (vollständig/partiell; vor oder nach 14 Tagen) erfolgen.

5.7 Schlussfolgerungen

Dieser Artikel ist ein Aufruf, eine pragmatische ethische Haltung in den Mittelpunkt der Debatte zu stellen. Wenn die Werte der verschiedenen Interessensgruppen in einer multikulturellen Gesellschaft nicht miteinander in Einklang gebracht werden können, müssen wir einen Rahmen finden, in dem wir ein umsichtiges Gespräch über diese neuen Technologien führen können. Obwohl beim gegenwärtigen Stand der Technik noch nicht nachgewiesen ist, dass sich diese Modelle länger als ein paar Tage in vitro entwickeln können, müssen wir davon ausgehen, dass die Zellkulturmethoden so weit verbessert werden könnten, dass die Modelle Schlüsselmerkmale der frühen menschlichen Entwicklung aufweisen und so die Unterschiede zum natürlichen Embryo minimieren. Wir drängen darauf, klar zwischen unseren individuellen Werten und unseren gesellschaftlichen Werten zu unterscheiden. Wir müssen mit dem Tempo der Wissenschaft Schritt halten und einen ethischen Rahmen entwerfen, der den Umgang mit diesen Entitäten trotz des Fehlens eines klaren Konsenses über den moralischen Status des intakten Embryos reguliert. Die oben vorgeschlagenen Empfehlungen sind als Beginn einer offenen öffentlichen Debatte zwischen den Wissenschaften, der Forschungspolitik, der Bioethik und der Öffentlichkeit zu verstehen.

5.8 Literaturverzeichnis

Aach, J. et al. (2017): Addressing the ethical issues raised by synthetic human entities with embryo-like features. In: Elife, Online-Publikation 21.03.2017. DOI: 10.7554/eLife.20674.

Annas, G. J. et al. (1996): The politics of human-embryo research - Avoiding ethical gridlock. In: New England Journal of Medicine 335: 1243–1245.

Appleby, J. B./Bredenoord, A. L. (2018): Should the 14-day rule for embryo research become the 28-day rule? In: EMBO Mol. Med. 10(9): e9437.

Beccari, L. et al. (2018): Multi-axial self-organization properties of mouse embryonic stem cells into gastruloids. In: Nature 562(7726): 272–276.

Bok, S. (1988): Who shall count as a human being. In: Goodman, M. (Hrsg.): What is a Person? Humana Press, Totowa: 213–228.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Chhabra, S. et al. (2019): Dissecting the dynamics of signaling events in the BMP, WNT, and NODAL cascade during self-organized fate patterning in human gastruloids. In: PLoS Biol. 17(10): e3000498.

Congregation for the Doctrine of the Faith (1987): Instruction on respect for human life in its origin and on the dignity of procreation. Replies to certain questions of the day. Unter: https://www.vatican.va/roman_curia/congregations/cfaith/documents/rc_con_cfaith_doc_19870222_respect-for-human-life_en.html [29.07.2020].

De Grazia, R. (2008): Moral status as a matter of degree? In: South. J. Philos. 46(2): 181–198.

Department of Health & Social Security (1984): Report of the committee of inquiry into human fertilisation and embryology ('The Warnock Report'). Unter: https://www.hfea.gov.uk/media/2608/warnock-report-of-the-committee-of-inquiry-into-human-fertilisation-and-embryology-1984.pdf [29.07.2020].

Dong, C. et al. (2020): Derivation of trophoblast stem cells from naïve human pluripotent stem cells. In: Elife, Online-Publikation 12.02.2020. DOI: 10.7554/eLife.52504.

Douglas, T./Savulescu, J. (2009): Destroying unwanted embryos in research: Talking point on morality and human embryo research. In: EMBO Rep. 10: 307–312.

Ethics Advisory Board (1979): HEW support of research involving human in vitro fertilization and embryo transfer.
Unter: https://repository.library.georgetown.edu/bitstream/handle/10822/559350/HEW_IVF_report.pdf?sequence=1&isAllowed=y [29.07.2020].

Ford, N. M. (1989): When did I begin? Conception of the human individual in history, philosophy and science. Cambridge Univ. Press, Cambridge.

Gao, X. et al. (2019): Establishment of porcine and human expanded potential stem cells. In: Nat. Cell Biol. 21: 687–699.

George, R. P./Gómez-Lobo, A. (2005): The moral status of the human embryo. In: Perspect. Biol. Med. 48(2): 201–210.

Gleicher, N./Caplan, A. L. (2018): An alternative proposal to the destruction of abandoned human embryos. In: Nat. Biotechnol. 36(2): 139–141.

Gurdon, J. B. (1962): The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. In: J. Embryol. Exp. Morphol. 10: 622–640.

Gurmankin, A. D. et al. (2003) Embryo disposal practices in IVF clinics in the United States. In: Politics Life Sci. 22(2): 4–8.

Haremaki, T. et al. (2019): Self-organizing neuruloids model developmental aspects of Huntington's disease in the ectodermal compartment. In: Nat. Biotechnol. 37(10): 1198–1208.

Hurlbut, J. B. et al. (2017): Revisiting the Warnock rule. In: Nat. Biotechnol. 35(11): 1029–1042.

Hyun, I. et al. (2020): Toward guidelines for research on human embryo models formed from stem cells. In: Stem Cell Reports 14(2): 169–174.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Iltis, A. et al. (2019): Human embryo research beyond day 14: Ethical questions and considerations. Unter: https://www.bakerinstitute.org/media/files/files/20b9e242/chb-pub-greenwall-ethics-021219.pdf [29.07.2020].

ISSCR (2016): Guidelines for stem cell science and clinical translation. Unter: https://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/guidelines-2016/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translationd67119731dff6ddbb37cff0000940c19.pdf?sfvrsn=4 [29.07.2020].

Li, R. et al. (2019): Generation of blastocyst-like structures from mouse embryonic and adult cell cultures. In: Cell 179(3): 687–702.

Matthews, K./Yang, E. A (2018): Drawing the line: Assessing U.S. human embryo research and the 14-day limit. Unter: https://www.bakerinstitute.org/media/files/files/a9096889/chb-pub-greenwall-hesc-011519.pdf [29.07.2020].

Moris, N. et al. (2020): An in vitro model of early anteroposterior organization during human development. In: Nature 582(7812): 410–415.

Rivron, N. C. et al. (2018a): Blastocyst-like structures generated solely from stem cells. In: Nature 557(7703): 106–111.

Rivron, N. C. et al. (2018b): Debate ethics of embryo models from stem cells. In: Nature 564(7735): 183–185.

Sandel, M. J. (2005): The ethical implications of human cloning. In: Perspect. Biol. Med. 48(2): 241–247.

Shahbazi, M. N. et al. (2019): Self-organization of stem cells into embryos: A window on early mammalian development. In: Science 364(6444): 948–951.

Shao, Y. et al. (2017): A pluripotent stem cell-based model for post-implantation human amniotic sac development. In: Nat. Commun. 8(1): 208.

Simunovic, M. et al. (2018): Molecular mechanism of symmetry breaking in a 3D model of a human epiblast. In: bioRxiv, Online-Publikation 29.05.2018. DOI: 10.1101/330704.

Singer, P./Kuhse, H. (1986): Debate: Embryo research: The ethics of embryo research. In: J. Law, Med. Ethics 14(3-4): 133–138.

Sozen, B. et al. (2018): Self-assembly of embryonic and two extra-embryonic stem cell types into gastrulating embryo-like structures. In: Nat. Cell Biol. 20(8): 979–989.

Sozen, B. et al. (2019): Self-organization of mouse stem cells into an extended potential blastoid. In: Dev. Cell 51(6): 698–712.e8.

Warmflash, A. et al. (2014): A method to recapitulate early embryonic spatial patterning in human embryonic stem cells. In: Nat. Methods 11(8): 847–854.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Silke Schicktanz

6. Sind menschliche zerebrale Organoide moralisch schützenswert? Ein kommentierter Überblick über die aktuelle internationale Ethikdiskussion[1]

6.1 Einleitung: Wie Mr. Brown und Mr. Robinson die Diskussion eröffneten

Anfang der 1960er Jahre publizierte der amerikanische Philosoph Sydney Shoemaker ein später recht viel diskutiertes Buch über personale Identität (1963). Darin entwickelte Shoemaker ein Gedankenexperiment: Stellen Sie sich vor, es wäre möglich, das Gehirn von Herrn Brown in Herrn Robinson zu verpflanzen, dessen eigenes Gehirn zuvor entfernt wurde. Wer ist dann diese Person? Herr Brown, Herr Robinson oder eine neue Person, die Shoemaker als „Mr. Brownson" bezeichnet? Shoemaker diskutierte damit die Relevanz der materialen, verkörperlichten Grundlage von personaler Identität und stützt dabei ein wichtiges Paradigma der Bioethik, den sogenannten Neurozentrismus. Dem Neurozentrismus zufolge kommt den anatomisch-physiologischen Bedingungen des menschlichen Geistes eine große, gar entscheidende Relevanz zu. Die späteren Dekaden der Neurowissenschaften und der Neurophilosophie sind großenteils davon geprägt, die Bedeutung organischer Grundlagen des Geistes zu klären. Unumstritten hat diese Diskussion auch ethische Implikationen: Die ethischen Kontroversen um die Gleichsetzung des Hirntodes mit dem menschlichen Tod, um Experimente am menschlichen Gehirn oder über die Verpflanzung von tierischem, neuronalen Gewebe in den Menschen zeichnen sich dadurch aus, dass moralische Zuschreibungen aus den Eigenschaften der jeweiligen Neurosubstanz abgeleitet werden.

---

1 Mein spezieller Dank gilt Silvia Capello, München, die mir im persönlichen Gespräch einiges Hintergrundwissen über die Forschung mit zerebralen Organoiden und die derzeit praktischen Limitierungen vermitteln konnte. Zudem danke ich Christoph Rehmann-Sutter, Lübeck, für hilfreiches Feedback zu einer früheren Fassung.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Diese enorme Bedeutung, die dem Gehirn bei Wirbeltieren bei der Wahrnehmung, dem Schmerz- oder gar Selbstbewusstsein zukommt, hat andere dazu verleitet, gar über die Züchtung von Tieren ohne Köpfe nachzudenken, um dann z. B. derartig erzeugte Organe für die Forschung oder die regenerative Medizin zu verwenden. So erfuhr Mitte der 1990er Jahre der britische Forscher Jonathan Slack unerwartet viel Medienaufmerksamkeit, als er einem Journalisten seine entwicklungsbiologische Forschung mit dem Ziel der Züchtung von Fröschen „ohne Köpfe" vorstellte (Die Zeit, 1999). Durch die fehlende neuronale, integrative Struktur des Gehirns könnten Slack zufolge moralische Probleme, die sich daraus ergeben, dass es sich bei den Forschungsansätzen um empfindungs- oder bewusstseinsfähige Wesen handeln könnte, biotechnisch gelöst werden. Inzwischen ist die Forschung an Organoiden um einiges weiter. Zugleich werden hier wieder ähnliche Fragen aufgeworfen, insbesondere wenn es sich um die Züchtung von sogenannten menschlichen „Mini-Hirnen" handelt.

Diese zerebralen Organoide, d. h. gezüchtete Gewebegebilde, die neuronale Zellen beinhalten, spielen für die aktuelle neurobiologische Erforschung von psychiatrischen Erkrankungen wie Autismus, Depression, Schizophrenie oder Auswirkungen der Zika-Virus-Infektion auf die Gehirnentwicklung, aber auch für die Erprobung von medikamentösen Ansätzen eine sehr wichtige Rolle (siehe Tanaka/Park, Kap. 3.5). Hintergrund dessen ist auch, dass man davon ausgeht, dass einige dieser psychiatrischen Erkrankungen durch eine sogenannte Heterotopie, d. h. eine abweichende Organisation von Neuronen während der Hirnentwicklung, entstehen. Mit Organoiden kann man derartige abweichende Strukturorganisationen teilweise modellieren und entsprechend detailliert untersuchen (Rossi et al., 2018).

Bei zerebralen Organoiden handelt es sich um dreidimensionale, in vitro hergestellte Gebilde, die z. T. eine Differenzierung von verschiedenen Nervenzellen, wie sie in verschiedenen Bereichen des menschlichen Gehirns und auch im Großhirn vorkommen, aus- bzw. nachbilden. Sie sind bislang nicht strukturell identisch mit den Gewebestrukturen des natürlich gereiften, menschlichen Gehirns. Ihnen fehlen sowohl sensorische als auch motorische Bahnen, aber sie entwickeln durchaus verschiedene Zelltypen. Da menschliche Gehirne im Vergleich zu gängigen Tiermodellen in der Forschung (z. B. Maus oder Ratte) wesentlich differenziertere Nervenzellschichten im Gehirngewebe (d. h. Ausbildung und anatomische Anordnung verschiedener Nervenzelltypen) haben, wird in ihrer Nachbildung mittels humaner zerebraler Organoide ein wesentlicher Vorteil für die Forschung gegenüber der Verwendung von Tiermodellen gesehen. Invasive Forschung am lebenden menschlichen Hirn verbietet sich aus ethischer Sicht, da das Risiko von Schäden für Patient*innen viel zu groß ist. Die nächste Generation von Organoiden stellen sogenannte „Assembloide" dar, bei

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

denen Organoide unterschiedlicher Differenzierung zusammengelegt werden: Diese können sogar mit Organoiden, welche sensorischen Input oder motorischen Output modellieren, kombiniert werden (Paşca, 2019). Damit könnten größere, komplexere und ausgereiftere zerebrale Organoidmodelle entstehen (Chen et al., 2019). Es käme auch der Differenzierung des Gehirns in verschiedene Areale etwas näher.

Zerebrale Organoide werden vorrangig aus Fibroblasten von menschlichen Spender*innen gewonnen, aus denen dann in vitro humane induzierte pluripotente Stammzellen (hiPS-Zellen), dann Neuronen und schließlich dreidimensionale Zellgebilde gezüchtet werden. In manchen Ansätzen werden auch menschliche und tierische Zellen für die Züchtung von Organoiden gemischt. Organoide, welche nicht-zerebrale Organe wie z. B. die Leber nachbilden, werden auch aus humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) oder organspezifischen adulten Stammzellen gewonnen. Organoide aus Patientenzellen würden es gar ermöglichen, sehr patientenzentrierte, personalisierte Forschung zu betreiben. Gerade bei seltenen Erkrankungen oder Erkrankungen mit starker zellbiologischer Divergenz kann dies sehr hilfreich sein, aber für die breite Anwendung stellt dies sicher noch Zukunftsmusik dar.

Insgesamt speisen sich bei der Diskussion von zerebralen Organoiden viele Überlegungen zur ethischen Problemwahrnehmung aus bereits früher intensiv diskutierten Themen. Hierzu zählen insbesondere die menschliche Hirnforschung, die Spende und Verwendung von menschlichem Biomaterial sowie die Xenotransplantation (Übertragung von tierischen Zellen oder Organen auf den Menschen und umgekehrt). Es ist daher sehr wichtig, die Diskussion um zerebrale Organoide nicht losgelöst von diesen Zusammenhängen zu sehen. Vielmehr ist sie darin einzubetten, um langfristig ein konsistentes und widerspruchsfreies Bewertungsergebnis zu erzielen.

Organoide, insbesondere zerebrale Organoide, erhalten derzeit viel Aufmerksamkeit in der Forschung. Parallel dazu haben Neurowissenschaftler*innen, oft gemeinsam mit Ethiker*innen, auf eine Reihe ungelöster ethischer Fragen hingewiesen. Dieses Kapitel will im Folgenden vorrangig einen Überblick über diese internationale Diskussion geben. Mir scheint es jedoch verfrüht, schon mit sehr spezifischen Lösungsansätzen aufzuwarten, da die Debatte erst begonnen hat. Zudem ist es für eine fundierte ethische Bewertung von zentraler Bedeutung, erstmal überhaupt einen breiten, empirisch informierten Konsens darüber zu erzielen, was eigentlich die zentralen ethischen Probleme sind. Hierbei sollte zwischen forschungsethischen und medizinethischen Problemfeldern unterschieden werden (siehe Abschnitt 6.3).

Zuvor möchte ich aber darauf aufmerksam machen, dass einige ethische Fragen im Zusammenhang mit sowohl wissenschaftstheoretischen als auch grundlegenden neurophilosophischen Problemen stehen, die noch lange nicht eindeutig geklärt sind.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Diese haben sowohl etwas mit den theoretisch-definitorischen Kategorien in der Beschreibung von Organoiden und ihren Eigenschaften zu tun (siehe zu konzeptuellen Fragestellungen auch Fagan, Kap. 4) als auch mit der Unterscheidung von fiktionalen Gedankenexperimenten und ethischer Folgenabschätzung (Abschnitt 6.2). Zudem muss die ethische Diskussion auch die kulturgeschichtliche und kulturelle Einbettung solcher Debatten berücksichtigen. Neben dem eingangs erwähnten Neurozentrismus ist hier auch die Diskussion um Mensch-Tier-Chimären und wie diese sowohl in der Wissenschaft, der Wissenschaftskommunikation als auch den Medien präsentiert werden bedeutend (Abschnitt 6.4). Daher komme ich zu dem Schluss (Abschnitt 6.5), dass uns das Thema Organoide noch eine Weile in der Wissenschafts- und Bioethik begleiten wird. Es bedarf sicher weiterer intensiver und insbesondere interdisziplinärer Auseinandersetzung und auch der Einbeziehung einer breiten Öffentlichkeit.

6.2 Begriffliche Vielfalt auch als Ausdruck moralischer Verwirrung: Minihirne, Hirnorganoide, zerebrale Organoide oder Hirnmodelle?

Während ein Großteil der Forschung noch damit kämpft, langlebige, funktionsdifferenzierte zerebrale Organoide aus menschlichen Zellen in vitro zu züchten, berichten einzelne Forscher*innen bereits von spektakulären Erfolgen. Für die einen ist ein Organoid, welches in Größe, Hirnreife und genetischer Komposition dem Gehirn eines fünf Wochen alten menschlichen Fetus entspricht, ein „Minihirn“ (Chapman, 2019) und manche sprechen gar von einem „Gehirn im Tank“ („brain in a vat“; Lavazza/Massimini, 2018). Andere Autor*innen betonen, dass die existenten Organoide „nur“ lokale Nervenzellstrukturen nachmodellieren, aber weder eine Hirnentwicklung über die Zeit leisten können (Sawai et al., 2019) noch ausreichende neuronale Vernetzung mit sensorischen und motorischen Neuronen haben. Daher ist es für Letztere auch höchst unwahrscheinlich, dass zerebrale Organoide in der nächsten Zeit mentale Eigenschaften entwickeln können. Allerdings sei dies nicht gänzlich auszuschließen, schreiten die Forschungstechniken weiter voran. Zumindest schließen diese Autor*innen aufgrund der raschen Erfolge der letzten Jahre in diesem Feld nicht aus, dass zerebrale Organoide künftig verschiedene Formen von kognitiven oder mentalen Fähigkeiten entwickeln können. Unter kognitiven Fähigkeiten verstehe ich hier die generelle Fähigkeit der Informationsverarbeitung. Mentale Fähigkeiten meinen hingegen geistige Fähigkeiten wie Wahrnehmung, zielgerichtetes Verhalten und Handlungsplanung.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

In diesem Sinne wird schon deutlich, dass die unterschiedlich verwendeten Bezeichnungen als „zerebrale Organoide“, „Mini-Hirne“ oder auch „Modelle“ nicht nur aus wissenschaftssoziologischer Sicht interessant sind, sondern durchaus unterschiedliche moralische Intuitionen evozieren bzw. abbilden. Wer von Hirnen spricht, wird eher ethische Bedenken bezüglich der Eigenschaften dieser Gebilde anmerken und gar Schutzansprüche formulieren. Wer hingegen von Modellen oder Zellgebilden redet, möchte den essenziellen Unterschied zwischen Original und Modell deutlich machen. Welcher Begriff nun angemessen ist, wird auch von den de facto nachgewiesenen oder zumindest plausiblen Eigenschaften von Organoiden abhängen. Es soll aber schon anzeigen, dass hier sprachliche Praxis von großer normativer Bedeutung ist.

Aus dem Spannungsfeld zwischen „noch nicht jetzt, aber irgendwann möglich“ resultiert meines Erachtens die besondere Brisanz der Diskussion um zerebrale Organoide. Es fällt in der aktuellen internationalen Diskussion auf, dass immer wieder sogenannte Gedankenexperimente bemüht werden, die da z. B. lauten: Was wäre, wenn ein „Hirnorganoid“ ähnlich einem menschlichen Gehirn im Tank existierte und zumindest teilweise Erinnerungen und mentale Eigenschaften der Zellspender*innen hätte? Was wäre, wenn ein Tier mit einem menschlichen zerebralen Organoid Eigenschaften wie menschliches Selbstbewusstsein entwickelte?

Während aktuelle rechtliche Regelungen und Forschungsethik-Kommissionen noch sehr gut ausblenden können, ob solche Gebilde mentale Eigenschaften ausbilden können, ist es Aufgabe einer zukunftsweisenden Bioethik, mögliche Entwicklungen oder zumindest derartige Bestrebungen frühzeitig zu antizipieren. Nur so können Vorschläge zur weiteren Weichenstellung innerhalb der Forschung Orientierung bieten. Allerdings ist bei dieser antizipierenden Gratwanderung genau zu unterscheiden, ob es sich um komplett fiktionale, empiriefreie Gedankenexperimente handelt oder um Hypothesen, die den Rahmen wissenschaftlicher Möglichkeiten nachvollziehbar ausloten. Aus meiner Sicht ist es für die angewandte bioethische Diskussion sinnvoll, auf Letzteres zu setzen. (Neuro-)Philosophische Gedankenexperimente haben im Rahmen der Überprüfung von Argumentationen einen heuristischen Wert und können für die kulturelle Wahrnehmung von Wissenschaft sehr aufschlussreich sein. Aber sie dürfen nicht dazu verleiten, praktische Urteile zu fällen. Es wäre ein Kategorienfehler, wenn empiriefreie Annahmen die wissenschaftliche oder soziale Praxis anleiteten.

Exkurs 1: Gedankenexperimente vs. ethische Folgenabschätzung

Gedankenexperimente sind fiktional. Sie können physikalische, biologische oder soziale Begebenheiten komplett ausblenden und sind in der Regel in der Philosophie

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

so konzipiert, dass sie einen speziellen Unterschied in einer Argumentation veranschaulichen. Sie dienen der Überprüfung logischer Implikationen und begrifflicher Prämissen. Daher sind sie oft sehr reduktionistisch angelegt. Unter einer technisch-ethischen Folgenabschätzung versteht man hingegen das Ausloten wahrscheinlicherer (oder auch eher plausibler) vs. unwahrscheinlicherer Zukunftsszenarien. Auch wenn darin also unter Unsicherheit oder Unwissenheit mögliche Entwicklungen antizipiert werden, müssen physikalische, biologische und soziale Kenntnisse unbedingt mitberücksichtigt werden. Diese unterzieht die Folgenabschätzung einer ethischen Bewertung; ob entsprechende Entwicklungen oder zumindest einzelne Folgen als erwünscht oder unerwünscht gelten oder gar moralisch klar abzulehnen sind. Bei solchen Folgenszenarien sind immer mehrere Faktoren der Veränderungen zu berücksichtigten, wodurch sie eine dichtere Beschreibung verschiedener Implikationen erlauben.

6.3 Ein ethischer Überblick: „La lotta continua“

Generell profitiert die bioethische Diskussion davon, wenn deutlich zwischen forschungsethischen und medizinethischen Überlegungen unterschieden wird. Bei medizinethischen Diskussionen geht es vorrangig um potenzielle Nutzen und Risiken für Patient*innen und darum, welche Rechte gegenüber einzelnen Patient*innen bzw. ganzen Gruppen zu wahren sind. Diese medizinethischen Fragen stellen sich dann, wenn Organoide als Organ- oder Gewebeersatz direkt zum klinischen Einsatz kommen. Da dieser breite Einsatz noch in der Zukunft liegt, soll er hier nur kurz behandelt werden. In der Forschungsethik geht es vorrangig darum, inwiefern die Forschung mit Organoiden menschlichen und tierischen Ursprungs eigene ethische Fragen aufwirft. Hierzu gehört auch, ob mit diesem Ansatz existente Forschungsansätze, die wiederum als ethisch problematisch gelten, gar ersetzt werden können.

6.3.1 Medizinethische Aspekte

Insbesondere bei nicht-zerebralen Organoiden wird diskutiert, wie diese in Form einer Organersatztherapie in Zukunft eingesetzt werden könnten. Lebergewebe, welches als hoch regenerativ gilt und keine komplizierte anatomische Struktur besitzt, bietet sich z. B. sehr gut an. So könnte vielleicht bald mittels humaner Leberorganoide chronisches Leberversagen therapiert werden (Bredenoord et al., 2017). Angesichts des andauernden Mangels an Organen für die Transplantation könnte sich somit eine wichtige medizinische Option ergeben. Natürlich müssen hier – vergleichbar zu allen anderen Verfahren – klinische Versuchsreihen gemäß den üblichen ethischen Stan-

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

dards durchgeführt werden, um Nutzen und Risiken abzuschätzen. „Wild-West"-Manieren, wie sie z. B. bei einer ganzen Reihe von Stammzellanwendungen zutage treten, bei denen kommerziell geführte Kliniken nicht ausreichend geprüfte Stammzelltherapien an zahlende Patient*innen verabreichen, sind dabei unbedingt zu unterbinden (McLean et al., 2015; Sipp et al., 2017; Horner et al., 2018; siehe hierzu auch Besser et al., 2018).

Vielversprechend – im wahren Sinne des Wortes – sind Ansätze, welche im Kontext von personalisierter bzw. stratifizierter Medizin Biobanken mit patientenspezifischen Organoiden anlegen wollen, um etwa komplexe Erkrankungen zu erforschen und pharmakologische Behandlungen zu optimieren. Allerdings positionieren sich hier viele seriöse Forscher*innen eindeutig, dass man davon noch weit entfernt ist. Daher sollte aus medizinethischer Sicht, im Sinne des Respekts vor der Patientenautonomie, der Aufrichtigkeit gegenüber Patient*innen und der Öffentlichkeit sowie der Schadensbewahrung vor allem vom strategischen Gebrauch überzogener Heilsversprechen gewarnt werden. Es empfiehlt sich, dass Vertretende der Wissenschaft sowohl in der fachinternen als auch in der öffentlichen Kommunikation kritisch-reflexiv die Limitierungen dieser Forschung deutlich machen. Es ist aus ethischer Sicht zu verurteilen, wenn versucht wird, mit überzogenen Hoffnungen auf (zukünftige bzw. „mögliche") Anwendungen sowohl soziale Akzeptanz als auch Fördermittel für diese Ansätze zu erschleichen. Andere Bereiche der biomedizinischen Forschung sind dafür bereits kritisiert worden (Murdoch/Scott, 2010; Brown, 2015).

6.3.2 Forschungsethische Überlegungen

Es stellen sich derzeit noch sehr viele Forschungsherausforderungen rund um die Züchtung funktionsfähiger und stabiler, d. h. langfristig kultivierbarer und funktionsfähiger, Organoide (siehe Kap. 3). Daran schließt sich eine Reihe forschungsethischer Probleme an. Einige dieser Probleme sind bereits sehr intensiv in Bezug auf die Stammzellforschung diskutiert worden (vgl. Bredenoord et al., 2017; Boers et al., 2019; Hyun et al., 2020). Forschungsethische Fragen betreffen sowohl nicht-zerebrale Organoide, wie solche für Augen, Darm oder Nieren, als auch zerebrale Organoide. Es lassen sich im Wesentlichen folgende vier Fragenkomplexe identifizieren:

a) Können mittels Organoiden Tierversuche reduziert oder ersetzt werden?

Eine große Hoffnung wird darauf gesetzt, dass die Forschung mit menschlichen Organoiden Tierversuche in der medizinischen Forschung reduzieren oder gar ersetzen

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

kann. Die Reduktion bzw. der Ersatz von Tierversuchen werden sowohl ethisch als auch rechtlich in den letzten Jahren immer mehr gefordert. Da die bisher eher einfach gebauten Organoide in der Regel weder Blutgefäße noch Immunzellen besitzen und daher keine komplexere Organstruktur mimikrieren, bestehen jedoch noch Zweifel an der Möglichkeit, dass man dort auf Tierversuche verzichten kann, wo man bislang strikt für deren Unvermeidbarkeit argumentiert hat (z. B. weil nur sie die Untersuchung von komplexen physiologischen Zusammenhängen ermöglichen).[2] In anderen Bereichen wie der Kosmetikentwicklung verzichten viele Firmen schon seit Längerem auf Tierversuche oder nutzen einfache toxikologische Tests mittels Gewebezüchtungen, da die Verbraucher*innen dies auch unterstützen und rechtliche Vorgaben entsprechend geändert wurden. Um den Ersatz von Tierversuchen in der biomedizinischen und pharmakologischen Forschung voranzutreiben, wären daher nicht nur umfangreiche Validierungsstudien sinnvoll, sondern auch, dass rechtliche Vorgaben zur Produktsicherheit geändert werden, da diese vielfach Tierversuche beinhalten.

Zudem ist bedenkenswert, dass trotz der Erfolge bei der Entwicklung von Ersatz- und Reduktionsmethoden die Tierversuchszahlen in der medizinischen Forschung in den letzten Jahren nicht wirklich zurückgegangen sind.[3] Daher steht und fällt diese ethisch begrüßenswerte Überlegung auch mit der wissenschaftlichen Weiterentwicklung von Organoiden in immer komplexere Gebilde, denn nur dann würde damit der Ersatz von Tierversuchen erfolgsversprechend sein (ebenso skeptisch: Bredenoord et al., 2017). Zudem haben Autor*innen darauf verwiesen, dass die Erforschung der Funktionsfähigkeit von etablierten Organoiden sogar weitere Tierversuche notwendig macht, um mögliche Risiken für spätere Patient*innen auszuschließen (Hyun et al., 2020). Insbesondere bei der Erzeugung von Mensch-Tier-Chimären mittels Organoiden muss die Auswirkung auf das Tierwohl kritisch mitbedacht werden. Engmaschige Studienprotokolle, die ebenfalls auch Tierschutzaspekte und ein Monitoring der Auswirkungen für die Versuchstiere im Blick haben, sind daher eine ethisch sinnvolle Forderung (Hyun et al., 2020).

---

2 Siehe dagegen für eine optimistische Einschätzung des Potenzials von Organoiden, Tierversuche langfristig zu ersetzen, das Interview mit Hans Clevers (Kap. 2.2).

3 Die Statistiken verzeichnen sogar einen enormen Anstieg, wenn die Anzahl gentechnisch erzeugter Tiere in diesen Statistiken mitberücksichtigt wird. Selbst wenn man diese jedoch rausnimmt, sind die Tierversuchszahlen in den letzten Jahren in Deutschland und anderen europäischen Ländern nicht nennenswert gesunken. Siehe unter: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/026119291404200407 [30.06.2020]; http://kops.uni-konstanz.de/handle/123456789/32178 [30.06.2020].

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

b) *Welche ethischen Bedingungen sind mit der Einwilligung in Biomaterialspenden und deren weiterer Verwendung einzuhalten?*[4]

Sowohl für die Forschung als auch für die langfristige Verwendung von Zellen für die Organoidforschung ist die Etablierung von Biobanken absolut notwendig. Auch hier stellen sich gewissermaßen altbekannte ethische Fragen. Bereits in der Diskussion um die Etablierung von Biobanken anderer Zellen oder Gewebe kam die Frage nach einer ethisch akzeptablen Form der Einwilligung und ihrer Dauer auf. Insbesondere die ethisch begrüßenswerte Möglichkeit eines Widerspruchs, wie es dynamische Einwilligungsformen („dynamic consent") erlauben, muss genau klären, ob existente Organoide wieder zerstört werden müssen, wenn Patient*innen später ihre Einwilligung zurückziehen.[5] Weiterhin stellt sich die Frage, ob die Züchtung von Organoiden vorab geklärt wurde oder ob im Zuge des neuerdings von vielen favorisierten „broad consent" (d. h. der sehr generellen Zustimmung zur Verwendung von Daten oder Material für zukünftige Forschung, ohne die jeweiligen konkreten Forschungsziele oder -methoden zu kennen) auch Organoide gezüchtet werden dürfen – und wenn, dann welche und welche möchte man ausschließen? Es ist sehr wahrscheinlich, dass hier die persönlichen Ansichten von Patient*innen als Zellspender*innen stark divergieren.

Sinnvoll erscheint der Vorschlag, dass dort, wo die Forschung an Mensch-Tier-Chimären mit Organoiden möglich ist bzw. anvisiert wird, Spender*innen zumindest die Möglichkeit haben, solche Nutzungen auszuschließen (Farahany et al., 2018). Angesichts des noch recht neuen Ansatzes der Organoiderzeugung ist unklar, welche soziale und moralische Bedeutung Organoide für Spender*innen bzw. Patient*innen haben werden. Sollte es sich bei Organoiden um Gebilde handeln, zu denen Patient*innen evtl. eine moralisch relevante Beziehung aufbauen, gerade weil diese mehr als nur einfache Gewebe wären, dann scheint es nur konsistent, sie vorher um Einwilligung zu bitten. Daher könnte man auch von einem möglichen moralischen Wert von Organoiden sprechen, der zwar nicht dem absoluten Schutzanspruch entspricht, aber die Verwendung für (bestimmte) Forschungsvorhaben einschränken könnte (Boers et al., 2019). Dies könnte auch die Frage nach Eigentumsrechten (engl. „ownership") bzw. den Rechten im Falle einer möglichen zukünftigen Kommerzialisierung oder Patentierung aufwerfen. Dies wäre insbesondere dann der Fall, wenn Organoide vom reinen Objekt-Status (also als „Ding") zum Subjekt-Identitäts-Status (ein lebendiges „Wesen") wechseln.

---

4 Für eine datenschutzrechtliche Einordung siehe Molnár-Gábor, Kap. 8.

5 Siehe auch Molnár-Gábor (Kap. 8) für eine ausführliche Diskussion der datenschutzrechtlichen Implikationen der Organoidforschung und verschiedener Formen der Einwilligung.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

c) *Welcher moralische Status kommt den Zellen für die Erzeugung von Organoiden zu?*

Adulte Stammzellen oder hiPS-Zellen gelten weithin als moralisch unbedenklich. Allerdings dort, wo Organoide *nicht* aus adulten oder hiPS-Zellen gewonnen werden, sondern aus hES-Zellen oder fetalem Gewebe, muss direkt auf die langanhaltende Kontroverse zur Gewinnung und Verwendung menschlicher Embryonen für die Forschung verwiesen werden. Die Erzeugung von hES-Zellen hat als eigenes ethisches Feld sehr viel Aufmerksamkeit erhalten. Aus meiner Sicht hat es zu einer polarisierenden Positionierung im deutschen Diskurs und international zu divergenten Regelungen geführt (Badura-Lotter, 2005; Joerden et al., 2009). Diesen Aspekt selbst will ich daher hier nicht weiterverfolgen und verweise auf die sehr gut aufgearbeitete Fachdiskussion. Befürworter*innen und Gegner*innen der humanen Embryonen- bzw. hES-Forschung stehen sich gegenüber und die deutsche Einzelfallbewertungsregelung für die Forschung hat meines Erachtens das Problem nicht substanziell gelöst, sondern nur prozedural verschoben. Es empfiehlt sich daher aus meiner Sicht, in der Organoidforschung die Nutzung von nicht-embryonalen humanen Quellen bevorzugt zu beforschen, wo es möglich ist. Natürlich ist das Fortführen der Debatte um eine zeitgemäße Embryonenforschung weiterhin sinnvoll und die aktuelle Pattsituation für viele unbefriedigend. Aber es ist zugleich diskursethisch problematisch, strategisch die Potenziale der Organoidforschung so darzustellen, dass diese ohne eine umfangreiche Embryonenforschung nicht auszuschöpfen wären. Denn insgesamt muss bedacht werden, dass bei solchen pluralistisch-kontroversen Themen praktisch-technischen Lösungen der Vorzug zu geben wäre. In diesem Sinne kann man auch die erfolgreiche Entwicklung von hiPS-Zellen verstehen.

d) *Welcher moralische Status kommt zerebralen Organoiden zu?*

Auch in Ländern, wo die Forschung mit menschlichen Embryonen bis zum 14. Tage oder die Erzeugung von hES-Zellen erlaubt ist, kann die Diskussion um den moralischen Status neu entflammen. Es ist zu klären, ob Organoide, allen voran zerebrale Organoide, Eigenschaften entwickeln *könnten*, die dann analog zum moralischen Status des fortgeschrittenen Embryos herangezogen werden, diesem einen (eingeschränkten oder absoluten) Schutzanspruch zusprechen (Hostiuc et al., 2019). Es überzeugen weder die „spezies-zentrische“ Argumentation (es erscheint mir unplausibel, dass etwas absolut schützenwert sei, nur weil es vom Menschen abstammt, denn das beträfe dann auch andere Zellen etc.) noch das Potenzialitätsargument (alles sei absolut moralisch schützenswert, was das Potenzial hat, sich zum Menschen zu entwickeln – hingegen

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

halte ich es derzeit für unplausibel, dass sich aus Organoiden ein Mensch entwickeln könnte). Bei zerebralen Organoiden sind allerdings vor allem sentientistische Argumente genauer zu prüfen, die darauf abheben, dass zerebrale Organoide möglicherweise kognitive oder mentale Eigenschaften wie Bewusstsein oder Aufmerksamkeit, Schmerzwahrnehmung oder Lernfähigkeit entwickeln könnten.

Derzeit betonen eigentlich alle Autor*innen, dass die bisher existenten zerebralen Organoide diese Kriterien nicht erfüllen. Allerdings sei es eben nicht auszuschließen, dass mittels der Zusammenführung mehrerer Organoide, die unterschiedliche neuronale Aktivitäten ausüben, entsprechende Eigenschaften ausgebildet werden könnten (Farahany et al., 2018; Lavazza/Massimini, 2018; Chen et al., 2019; Sawai et al., 2019; Bayne et al., 2020; Hyun et al., 2020). Lavazza und Massimini sprechen daher auch vom Gedankenexperiment, welches nun zum Laborexperiment werde, und stellen so einen direkten Übergang von der Fiktion zum Faktischen her (606). Neben den Möglichkeiten, Schmerz oder Stress zu empfinden oder weiterzuleiten, sei dann auch nicht ausgeschlossen, dass diese Gebilde mentale Fähigkeiten wie Lernen, Erinnern, Wahrnehmen oder gar so etwas wie Bewusstsein entwickeln könnten. Dabei wird schnell deutlich, dass unser Verständnis von Bewusstsein weiterhin sehr vage und unscharf ist. Während manche Autor*innen damit Schmerzempfindungsfähigkeit meinen, und unzweifelhaft darauf aufmerksam machen, dass dies nun keine dem Menschen allein vorbehaltene Eigenschaft ist, verwenden andere den Begriff „consciousness“ in einer solchen Weise, dass mentale Eigenschaften wie Erinnerung, Reflexion und Selbstwahrnehmung gemeint sind. Je nach Verständnis von Bewusstsein verschieben sich somit auch die moralischen Kriterien: Für die einen ist es schon problematisch, wenn Organoide ähnlich einfacher Wirbeltiere oder sogar Mollusken Schmerzempfinden hätten. Für andere ist es moralisch problematisch, wenn Organoide komplexere mentale Eigenschaften entwickeln könnten und damit so etwas wie persönliche Identitätsmerkmale ausbildeten.

Es fällt auf, dass die Diskussion um Bewusstseinsfähigkeit von (zukünftigen) zerebralen Organoiden darunter leidet, dass es bislang kein einheitliches, zwischen Neurowissenschaften und Philosophie geteiltes Verständnis von Bewusstsein gibt (vgl. Rieger/Schicktanz, 2003: siehe auch die entsprechende Kritik bei Hyun et al., 2020), auf welches dann andere Disziplinen wie die Rechtswissenschaften oder die angewandte Ethik leicht zurückgreifen könnten. Nur einzelne Autor*innen in der Diskussion um die Fähigkeiten von zerebralen Organoiden weisen in Grundzügen ihre jeweiligen neurophilosophischen Prämissen aus. Manche unterscheiden zwischen drei Formen wie Vorbewusstem, einfachen kognitiven Funktionen und Bewusstsein oder auch zwischen dem Selbstbewusstsein (dem bewussten Vorhandensein eines Selbstkonzepts,

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

z. B. als „ich“), dem phänomenalen Bewusstsein (i. S. eines subjektiven Erfahrens qualitativer Inhalte [Qualia]) und dem Zugangsbewusstsein (i. S. eines Zugangs zu externen Informationen) (siehe Sawai et al., 2019: 443). Es wird schnell deutlich, dass die Zuschreibungen alles andere als eindeutig und konsensfähig sind. Gerade aus sentientistischer Sicht ist interessant, wie unterschiedlich Empfindungsfähigkeit in diesem Spektrum von Bewusstseinsformen eingeordnet wird. Bei Chen et al. (2019) wird Empfindungsfähigkeit unter Selbst-Wahrnehmung am oberen Spektrum von Gehirnleistungen angeordnet und damit als besondere, rein menschliche Fähigkeit attribuiert. Andere betonen hingegen, dass viele Tiere, einschließlich derer, die oft in Tierversuchen eingesetzt werden, derartige Bewusstseinsformen und damit sowohl Aufmerksamkeits- als auch Empfindungsfähigkeit besitzen. Da dies kein menschliches Spezifikum sei, mache es auch wenig Sinn, dieser Problematik nur bei der Verpflanzung von menschlichen zerebralen Organoiden in Tiere Aufmerksamkeit zuzuwenden, sondern sei allgemein zu reflektieren (Hyun et al., 2020; Sawai et al., 2019: 443). Wenn dem so wäre, dann könnte sich gar mit der möglichen Steigerung von kognitiven Eigenschaften durch die Transplantation von zerebralen Organoiden auch der moralische Status dieser Versuchstiere ändern. Chen et al. (2019) gehen daher auch soweit, über verschiedene Szenarien des Enhancements (im Sinne einer Verbesserung oder gar Optimierung von bisherigen bio-physiologischen Eigenschaften) mittels menschlicher zerebraler Organoide bei Tieren zu spekulieren. Ihr Vorschlag ist, alle Ansätze zur Verpflanzung von menschlichen zerebralen Organoiden in Tiere als Enhancement zu diskutieren; anstelle einer Problematisierung der „Vermenschlichung“ von Versuchstieren bei Mensch-Tier-Chimären. Zugleich brechen sie dabei eine Lanze für eine derartige Forschung mit zerebralen Organoiden, um, wie sie einfordern, „realistischere“ Einschätzungen dieser Chimären-Hirnorganoid-Technik zu erhalten. Damit vertreten sie eine Position, die ein typisches Paradox der Forschungsethik enthält: Ein Mehr an ethisch problematischer Forschung sei notwendig, um die ethischen Probleme einer Forschung besser abschätzen zu können.

Die Frage nach den ethischen Implikationen, sollten zerebrale Organoide oder zumindest noch komplexere Formen von Assembloiden Bewusstseinsformen, Schmerzempfindung oder andere subjektive, mentale Zustände entwickeln können, beschäftigte zudem eine internationale siebzehnköpfige Expertengruppe mit Mitgliedern aus den Rechtswissenschaften, der Molekularbiologie, den Naturwissenschaften und der Ethik (Farahany et al., 2018). Sie hat in der Zeitschrift *Nature* 2018 auf eine ganze Reihe ungelöster ethischer Probleme hingewiesen, vor allem für den Fall, dass zerebrale Organoide sich immer mehr in die Richtung großer, komplexer und neuronal integrativer Strukturen entwickeln. Der Fakt, dass diese Expertengruppe betont, dass man

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

zwar von solchen mentalen Eigenschaften bei Organoiden noch weit entfernt sei, ihre Realisierung aber nicht ganz ausschließen könne, ist dabei in zweierlei Hinsicht beachtenswert. Zum einen fordert die Forschergruppe selbst nicht nur die Fachwelt auf, sich damit zu beschäftigen, sondern auch die Zivilgesellschaft, geldgebende Institutionen sowie Ethiker*innen seien unbedingt einzubinden. Skepsis äußert die Gruppe, ob die bisher häufig involvierten lokalen Forschungsethikkommissionen wirklich kompetent seien, dieses komplexe Feld der Forschung angemessen zu beurteilen. Ihr Aufruf ist daher als ein wichtiger Anstoß zur Debatte zu verstehen. Zum anderen wird deutlich, dass sich das Spektrum angrenzender Fragen enorm erweitert, wenn man die Szenarien um empfindungsfähige oder bewusstseinsfähige zerebrale Organoide ausweitet und weiterdenkt. Die Expertengruppe fragt zu Recht, wie man denn überhaupt mentale Fähigkeiten messen könne: Sind neurowissenschaftliche Messmethoden wie das EEG oder andere nicht-invasive Neuroimaging-Methoden, die man beim lebenden Menschen nutzt, um Bewusstseinskorrelate festzustellen, auch bei Tieren, Chimären oder gar Organoiden einsetzbar? Die bisherigen Methoden haben enorme Beschränkungen für diesen Zweck, sodass man eher Methoden entwickeln müsse, die denen ähnlich sind, die bei Patient*innen im Koma eingesetzt werden (Lavazza/Massimini, 2018). Aus der fehlenden Messbarkeit darf allerdings nicht per se ein Nicht-Vorhandensein geschlossen werden – das wäre ein gewichtiger Kategorienfehler.

Ein ganz anderes Problem stellt sich der oben erwähnten Expertengruppe zufolge, wenn zukünftige zerebrale Organoide im Falle eines diagnostizierten Hirntods therapeutisch eingesetzt werden könnten. Damit würde die weit verbreitete Annahme (und auch rechtlich verankerte Voraussetzung) eines irreversiblen Hirntodes und damit die Gleichsetzung des Letzteren mit dem Tod des Menschen ins Wanken geraten. Allerdings können gegenwärtig Gebilde, die nur einige Neuronen oder begrenzte Bereiche der Gehirnaktivität ersetzen, nicht die klinische Funktionalität eines menschlichen Gehirns wieder in Gang setzen. Es bleibt daher genauer zu prüfen, ob die Forschung sich in diese Richtung wirklich entwickeln kann oder hier nur ein fiktionales Potenzial entwickelt wird.

Schließlich hat ein von der Expertengruppe gemachter Vorschlag besonderes mediales Interesse hervorgerufen, nämlich, dass über die rechtliche Vormundschaft für entsprechende zerebrale Organoide mit menschlichen, mentalen Eigenschaften, diskutiert werden müsse (FAZ, 2018). Das Vormundschaftsmodell (engl. „guardianship“) geht davon aus, dass manche Parteien ihre eigenen, gewichtigen Interessen nicht ausreichend gut selbst vertreten können (z. B. Kinder, Personen mit Demenz), aber Dritte diese antizipieren und vertreten können, sodass gesellschaftlich und rechtlich deren Interessenschutz gewahrt wird. Ein Vormund würde dann in rechtlichen oder

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

sozialen Entscheidungen die Interessen des Organoids vertreten. Obwohl verschiedene Philosoph*innen dieses Konzept bereits für Tiere als nicht-menschliche Wesen mit Bewusstseinseigenschaften vorgeschlagen haben (siehe z. B. Sunstein/Nussbaum, 2004; White, 2013), hat es sich meines Wissens bislang nicht durchgesetzt. Dies liegt wohl auch daran, dass in dem Moment, wo man ein Vormundschaftskonzept einführt, eigentlich die absolute Schutzwürdigkeit eines Wesens anerkannt wird und sich damit dessen Einsatz bzw. Verwendung in der Forschung analog zum Instrumentalisierungsverbot beim Menschen weitgehend verbieten würde.[6]

Es bleibt zu bedenken, dass die moralische Schutzwürdigkeit von Organoiden nicht allein von der Potenzialität der ursprünglichen Zellen (also z. B. wenn es sich um embryonale Zellen handeln würde) oder ihrer De-facto-Eigenschaften (wie z. B. dem Besitz von mentalen Eigenschaften) abhängen muss. Wie Bredenoord et al. (2017) argumentieren, kann der moralische Status auch je nach Organoid-Komplexitätsgrad von einer relationalen Bewertung der ursprünglichen Spender*innen abhängig sein. Dann handelt es sich um einen relationalen moralischen Status oder eine extrinsische Wertzuschreibung, die ebenfalls mit verschiedenen Schutzansprüchen einhergehen kann. Ein solches Wertzuschreibungsmodell ist dann durchaus bedenkenswert, wenn Persönlichkeitsmerkmale (ob genetischer oder pathologischer Art) mit dem Organoid seitens des/der Spender*in assoziiert werden, und so ein relationales Verhältnis zu den „eigenen“ Organoiden hergestellt wird (Boers et al., 2019). Ob es solche sozialen Prozesse der Wertzuschreibung überhaupt gibt, bedarf allerdings umfangreicher empirischer Forschung. Boers et al. (2019) schlagen daher vor, systematisch zu erheben, ob Zellspender*innen bzw. Patient*innen solche Bezüge zu ‚ihren‘ Organoiden herstellen und wenn ja, unter welchen Bedingungen.

6.4 Welche ethischen Grenzen sind bei der Chimären-Bildung unter der Verwendung von zerebralen Organoiden zu bedenken?

Die praktischen Möglichkeiten und ethischen Grenzen der Erzeugung von Mensch-Tier-Chimären mit Bezug auf die Organoidforschung erfährt besondere Aufmerksamkeit, auch von einigen Lebenswissenschaftler*innen (Farahany et al., 2018). Es wurden z. B. zerebrale Organoide menschlichen Ursprungs in Ratten implantiert, wo sich Blut-

6 Hyun et al. (2020) verweisen in ihrem ethischen Review noch darauf, dass zahlreiche Fragen bezüglich des moralischen Status von evtl. bewusstseinsfähigen zerebralen Organoiden ebenfalls Parallelen in der Diskussion zur künstlichen Intelligenz bzw. zu künstlichem Bewusstsein aufwerfen.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

gefäße ausgebildet haben, die diese Gebilde besser und länger versorgen. Dadurch ist eine mehrmonatige Existenz der Organoide im Tier ermöglicht worden (Levine/Grabel, 2017; siehe auch Tanaka/Park, Kap. 3.5). Zugleich sind durch das Tier natürliche Restriktionen in Bezug auf Wachstum und Entwicklung des Organoids vorgegeben. Bei Ratten kann das implantierte Organoid nicht sehr groß werden. Aber was wäre, wenn man andere Tiere, wie z. B. nicht-menschliche Primaten oder größere Säugetiere, verwendete (Chapman, 2019)? Die oben genannte Expertengruppe um Farahany et al. (2018) lehnt eine grundsätzliche Bewertung von Chimärenbildung ab: Sie plädiert für eine Fall-zu-Fall-Entscheidung. Ob dies jedoch im Kontext globaler und kommerzieller Forschung wirklich unethische Grenzüberschreitungen verhindert, muss man kritisch hinterfragen. Viel plausibler wäre es, grundsätzliche Grenzen zu definieren, die auf keinen Fall überschritten werden dürfen. Dazu bedarf es aber eines breiten gesellschaftlichen Diskurses und vermutlich auch initiierter Beteiligungsformate, die die Komplexität des Themas vielen Menschen zugänglich macht. Mehrere nationale gesetzliche Vorgaben und ethische Richtlinien sind insbesondere bei der Bildung von Mensch-Tier-Chimären, z. B. mit Bezug auf die Embryonenforschung, restriktiv (siehe auch Taupitz, Kap. 7).

Des Weiteren ist zu bedenken, dass die ethische Diskussion um Mensch-Tier-Chimären eine längere Geschichte aufweist. Bereits bei der Diskussion um die Erforschung der Transplantation von lebendigen, tierischen Organen, wie Herzen oder Nieren, auf den Menschen (sogenannte Xenotransplantation) hat dieses generelle Phänomen der Arten-Grenzüberschreitung gerade in der öffentlichen Wahrnehmung für viele Bedenken gesorgt (Schicktanz, 2002; Schicktanz, 2019). Andererseits scheitert die Verpflanzung von tierischen Organen in Menschen vor allem an der praxisnahen, berechtigten Sorge einer Übertragung von Zoonosen (Infektionskrankheiten) und den unzureichenden Organfunktionen. Für einige Patient*innen wäre ein Tierorgan als Ersatz absolut akzeptabel, für andere aus kulturellen oder religiösen Gründen nicht. Dementsprechend fällt der Chimärismus in seiner sozialen und moralischen Akzeptanz sehr unterschiedlich aus. Überlegungen, tierische zerebrale oder nicht-zerebrale Organoide beim Menschen als Organersatz bei Organversagen einzusetzen, werden mit dieser Ambivalenz ebenfalls rechnen müssen.

Gerade daher wird es wichtig sein, konsistente Regulierungen zu schaffen, welche auf einen breiten, gesellschaftlichen Konsens aufbauen, die sowohl diese soziokulturellen und pluralistischen Bedingungen reflektieren als auch Lösungen finden, die zugleich für alle Betroffenen akzeptabel erscheinen. Ob diese Lösung in einem schlichten liberalistischen Ansatz, jede*r solle selber entscheiden, liegt, halte ich allerdings für wenig überzeugend. Vielmehr müssen die Alternativen ausreichend ausgelotet

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

und langfristige Konsequenzen, sowohl materieller als auch immaterieller Art, die viele betreffen, bedacht und abgewogen werden. In diesem Sinne muss ein ethisch wünschenswerter, gesellschaftlicher Konsens weit mehr Überlegungen einbeziehen, als dies der liberalistische Minimalkompromiss leisten kann.

Exkurs 2: Zur kulturellen Bedeutung des Chimären-Motivs in der Öffentlichkeit

Wissenschaftler*innen müssen sich darüber im Klaren sein, dass kein Motiv die gesellschaftliche Kontroverse über biotechnologische Forschung so befeuert hat wie das Chimären-Motiv. In den Lebenswissenschaften meint der Begriff des *Chimärismus* die Vermischung von Zellen zweier ursprünglich genetisch unterschiedlicher Wesen in einem neuen Zellverband. Zugleich stellt er einen Schlüsselbegriff zum Verständnis der Ambivalenz solcher und ähnlicher Forschungsansätze in ihrer populären Wahrnehmung dar, also bei Patient*innen sowie Laien, in den Medien oder in der Kunst. Hier lassen sich *Hoffnungen und Ängste* bezüglich der Verwischung der Grenzen von Eigen und Fremd, von Mensch und Tier, besonders verdeutlichen. Das Motiv der *Mensch-Tier-Chimäre* spielte bereits in der öffentlichen Diskussion zur Xenotransplantation um das Jahr 2000 eine zentrale Rolle. Diese Technik wurde damals als neue Alternative zur gängigen Transplantationsmedizin beworben, jedoch zeitnah von vielen nationalen und internationalen Gremien mit einem Moratorium belegt. Nach zwei Dekaden in der Versenkung erfährt sie nun wieder eine Neubelebung. Alternative Begriffe wie „Mensch-Tier-Verbindung“ sind ebenfalls problematisch, da sie Assoziationen zur emotionalen Beziehung von Menschen zu Tieren wecken.

Die Verwendung der Begriffe „Mensch-Tier-Chimäre“ und „Chimärismus“ ist dabei nicht nur von einem Beigeschmack des Widernatürlichen, sondern auch des Göttlichen begleitet, der sich allenfalls aus den mythologischen und kulturhistorischen Wurzeln verstehen lässt. Gerade die kulturellen Referenzen verdeutlichen, dass bei ihrer Verwendung nie nur die anatomische Vermischung oder „äußerliche“ Verwandlung gemeint ist, sondern immer auch mögliche Änderungen wesentlicher Charaktereigenschaften bzw. des eigenen Selbstverständnisses erwogen werden. Dies beginnt bereits mit dem oft zitierten Roman *Frankenstein* von Mary Shelley von 1818. Im Roman ist Frankenstein ein junger, engagierter Arzt, der mit Forschungseifer aus den Erkenntnissen von Anatomie, Chemie und Elektrizität heimlich eine neue Kreatur erst zusammensetzt und dann zum Leben erweckt. Während die Kreatur zu Beginn des Romans als sensibles, wenngleich äußerlich abschreckendes Wesen charakterisiert wird, führt die soziale Ablehnung und mangelnde Verantwortungsübernahme von Frankenstein, führen also die sozialen Umstände dazu, dass die Kreatur zum gefürchteten

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Monster wird (Schicktanz, 2019). Koplin und Massie (2019) nutzen den Vergleich zur Frankenstein-Geschichte, um zu argumentieren, dass die moralische Ablehnung von Organoiden, weil sie äußerlich abartig, unnatürlich oder eben unbekannt erscheinen, falsch sein könne. Entweder man unterschätze den möglichen moralischen Status eines Wesens aufgrund des Ekels, den das Wesen bei anderen hervorrufe, oder derartige Reaktionen blockierten gar eine sinnvolle, gut begründete Umgangsform, selbst wenn das Wesen keinen eigenen moralischen Status innehabe, wie man ihn anderen Wesen zuspreche. In diesem Sinne schlagen sie vor, dass man Organoide als Entitäten mit Respekt behandeln solle, weil wir den Spender*innen dieser Zellen gegenüber Respekt zollen. Für Koplin und Massie folgt aus diesem Respekt, dass man Organoide nur für sehr gewichtige Zwecke nutzen sollte, selbst wenn sie keine Empfindungsfähigkeit haben. Damit bleibt natürlich immer noch zu klären, was für wen einen gewichtigen Zweck darstellt. Ist Grundlagenforschung im Bereich psychiatrischer Krankheiten ausreichend wichtig? Wäre die nachweisbare Reduktion von Tierversuchen gewichtig genug? Die eingeforderten Antworten ergeben sich nicht automatisch. Allerdings sind derartige Überlegungen dennoch hilfreich, weil sie einen dritten Weg eröffnen: Die moralische Anerkennung von Entitäten kann auch jenseits der Frage nach dem moralischen Status oder der Klärung des Vorhandenseins von Bewusstsein (und ggf. seiner verschiedenen Formen) stattfinden. Sie hinge dann, ähnlich wie das oben erwähnte Konzept des relationalen moralischen Werts von extrinsischen Wertzuschreibungen ab. Damit wären Organoide nicht gänzlich frei verfügbar, aber es bedarf natürlich einer gesellschaftlichen Verständigung darüber, was die jeweilige Wertzuschreibung auch praktisch bedeutet. Ist Grundlagenforschung generell schon ausreichend oder nur medizinisch-motivierte Grundlagenforschung? Ist Forschung für Produktsicherheit bei neuartigen Kosmetik- und Chemieprodukten ausreichend gewichtig oder nur mit wissenschaftlichem Nutzen? Wie können solche Wertdiskurse angemessen geführt werden? Solche Fragen müssen natürlich noch bearbeitet werden, da der bisherige Debattenstand eher am Anfang steht.

6.5 Schlussbetrachtungen und Ausblick

Die hier vorgelegte Übersicht der aktuellen internationalen Debatte zu Organoiden, insbesondere zerebralen Organoiden und Mensch-Tier-Chimären, wollte deutlich machen, dass diese erst am Anfang steht. Es gibt mehr Fragen als Antworten. Damit besteht ein echter Bedarf für eine weiterführende bioethische Diskussion um Organoide im Allgemeinen und um zerebrale Organoide im Besonderen.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Für diese weitere Diskussion ist Folgendes jedoch empfehlenswert:

Erstens sollte diese Auseinandersetzung auf keinen Fall losgelöst von den bereits sehr umfangreich geführten Diskussionen zur Spende und zum Umgang mit menschlichem Biomaterial, zu den tierethischen Dimensionen von Tierversuchen und der Frage nach den Grenzen möglicher Mensch-Tier-Chimären weitergeführt werden. Auch eine überzogene Rhetorik des Heilversprechens und die Darstellung von Organoiden als „Alleskönner" oder „Wundermittel" sollte sich aus ethischen Gründen verbieten. Da aus meiner Sicht ein gesellschaftlicher Konsens bezüglich der Akzeptanz von Embryonenforschung und der Verwendung von hES-Zellen eher in weiter Ferne liegt, scheint es pragmatisch sinnvoll, solche Forschungsansätze vorzuziehen, die ausschließlich mit hiPS-Zellen des Menschen arbeiten. Das vielversprechende Potenzial von Organoiden für die Forschung durch eine Wiederbelebung der Kontroverse um den moralischen Status des Embryos zu gefährden, wäre aus dieser Perspektive eher bedauerlich. Vor allem, weil ich auch Zweifel habe, dass die möglichen Erfolge der Organoide die bisherigen Gegner der Embryonenforschung umstimmen werden. Dafür steckt die Organoidforschung selbst noch zu sehr in den Kinderschuhen.

Zweitens sollte man sich sowohl von neurowissenschaftlich-entwicklungsbiologischer als auch neurophilosophischer Seite um eine Schärfung und Differenzierung der Begriffe und Beschreibung möglicher mentaler oder kognitiver Eigenschaften bei zerebralen Organoiden und Assembloiden bemühen. Man darf skeptisch bleiben, dass aus dieser Diskussion heraus ein so komplexes Phänomen wie Bewusstsein eindeutig für alle Bereiche geklärt werden kann. Dennoch ist die Schärfung der jeweiligen Konzepte zentral, um konkrete Eigenschaften zu benennen, deren ethische Implikationen dann weiter untersucht werden können. Grobe Konzepte wie „Bewusstsein" helfen hingegen wenig weiter, sondern verschleiern eigentlich nur den Umstand, dass hier generell viele Fragen offen sind.

Drittens wäre es wünschenswert, dass die Bewusstseinsfrage bei zerebralen Organoiden, wie sie nun von mehreren Autor*innen angesprochen wurde (Lavazza/Massimini, 2018; Shepherd, 2018; Lavazza, 2019; Bayne et al., 2020), nicht dazu führt, dass die vielen anderen forschungsethischen, ethisch-praktischen Fragen zu sehr in den Hintergrund geraten. Gerade auf dieser Ebene scheint mir die von der oben genannten Expertengruppe geäußerte Sorge sehr nachvollziehbar, dass bestehende Ethik-Governance-Institutionen, wie lokale Ethikkommissionen, etwas überfordert sein könnten, diese vielfältigen, verschiedenen Dimensionen im Detail umfangreich abzuschätzen. Hier ist vielmehr spezielle Expertise erforderlich, um derartige Forschung ethisch und rechtlich gut zu begleiten.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Viertens sei darauf hingewiesen, dass einzelne Autor*innen eine nicht ganz unproblematische Diskussion zur Mensch-Tier-Debatte befördern, indem sie das Argument der Humanisierung von Tieren bei der Chimärenbildung unkritisch aufgreifen. Dabei wird behauptet, dass insbesondere in der öffentlichen Diskussion die Chimärenbildung abgelehnt würde, weil man dort um die äußerliche Gestalt von Chimären bange, also Tiere mit menschlichen Gesichtszügen vor Augen hätte. Dies sei (und ist) wissenschaftlich sehr unrealistisch. Jedoch verkürzt diese Darstellung in vielerlei Hinsicht die kulturell tiefsitzende und weitverzweigte Auseinandersetzung mit Chimären (Ette/Wirth, 2019). Des Weiteren möchte ich zu bedenken geben, dass es vielmehr die zunehmende Grenzüberschreitung (nicht die Humanisierung des Tieres) der Lebenswissenschaften ist, die für ein Unbehagen sorgen kann. Im westlichen Recht und der westlich-zentrierten Ethik werden entsprechende anthropologische Prämissen zur Grenzziehung, wie abgrenzende Kategorien von Mensch und Tier, tot und lebendig, meinem und deinem Körper, ständig wiederholt und damit eher verstärkt. Chimären mit menschlichen Organoiden verkörpern, ähnlich denen in der Xenotransplantation, hingegen einen von vielen neuen biotechnologischen Ansätzen, welche derartige zentrale und immer wieder sonst verteidigte Abgrenzungskategorien plötzlich unterlaufen. Das führt zu Recht zu Inkohärenzen und Widersprüchen (Rehmann-Sutter, 1996) oder zumindest zum expliziten Bedarf, entsprechende Grenzziehungen gesellschaftlich direkt und explizit zu verhandeln. Zudem sind hierbei auch große kulturelle Unterschiede in der Bewertung wahrscheinlich, die es ebenfalls zu berücksichtigen gilt (siehe auch die Empfehlung der Global Neuroethics Summit Delegates [2018] zu Hirnforschung).

Damit komme ich zum fünften, abschließenden Punkt. Hier soll auf die moralische Notwendigkeit eines breiten, gesellschaftlichen Diskurses hingewiesen werden, den es bislang zu diesem Thema nicht gibt. Damit ist im Sinne des Paradigmas der Involvierung nicht nur die Information der Öffentlichkeit mittels Wissenschaftskommunikation oder Medien gemeint. Vielmehr sollten die vielfältigen Ansätze der deliberativen Einbeziehung von verschiedenen Interessensvertretenden sowie Vertretenden der Öffentlichkeit, die sich inzwischen etabliert haben (Schicktanz, 2009; Hansen et al., 2018),[7] dafür genutzt werden.

7 Siehe zum Verfahren der bundesweiten Stakeholderkonferenz auch unter: https://praediadem.de/projektbeschreibung/ [30.06.2020].

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

6.6 Literaturverzeichnis

Badura-Lotter, G. (2005): Forschung an embryonalen Stammzellen: Zwischen biomedizinischer Ambition und ethischer Reflexion. Campus, Frankfurt am Main.

Bayne, T. et al. (2020): Are there islands of awareness? In: Trends in Neurosciences 43(1): 6–16.

Besser, D. et al. (2018): Ungeprüfte Stammzelltherapieangebote. In: Zenke, M. et al. (Hrsg.): Stammzellforschung. Nomos, Baden-Baden: 139–152.

Boers, S. N. et al. (2019): Organoids as hybrids: ethical implications for the exchange of human tissues. In: Journal of Medical Ethics 45(2): 131–139.

Bredenoord, A. L. et al. (2017): Human tissues in a dish: the research and ethical implications of organoid technology. In: Science 355(6322): eaaf9414. DOI: 10.1126/science.aaf9414.

Brown, N. (2015): Metrics of hope: disciplining affect in oncology. In: Health 19(2): 119–136. DOI: 10.1177/1363459314555239.

Chapman, A. R. (2019): Brain models in a dish: Ethical issues in developing brain organoids. In: AJOB Neuroscience 10(3): 113–115.

Chen, H. I. et al. (2019): Transplantation of human brain organoids: Revisiting the science and ethics of brain chimeras. In: Cell Stem Cell 25(4): 462–472.

Die Zeit (1999): Der nette Dr. Frankenstein. 29.07.1999. Unter: https://www.zeit.de/1999/31/Der_nette_Dr_Frankenstein [17.06.2020].

Ette, O./Wirth, U. (Hrsg) (2019): Kulturwissenschaftliche Konzepte der Transplantation. De Gruyter, Berlin/Boston.

Farahany, N. A. et al. (2018): The ethics of experimenting with human brain tissue. In: Nature 556: 429– 432.

FAZ (2018) = Frankfurter Allgemeine Zeitung: Braucht dieses Hirn einen Vormund? 25.05.2018. Unter: https://www.faz.net/aktuell/wissen/medizin-ernaehrung/ethik-in-der-forschung-braucht-dieses-hirn-einen-vormund-15600821.html [17.06.2020].

Global Neuroethics Summit Delegates (2018): Neuroethics questions to guide ethical research in the international brain initiatives. In: Neuron 100(1): 19–36.

Hansen, S. L. et al. (2018): Stakeholder-Beteiligung in der klinischen Forschung: eine ethische Analyse. In: Ethik in der Medizin 30: 289–305.

Horner, C. et al. (2018): Can civil lawsuits stem the tide of direct-to-consumer marketing of unproven stem cell interventions. In: NPJ Regenerative Medicine 3(5). DOI: 10.1038/s41536-018-0043-6.

Hostiuc, S. et al. (2019): The moral status of cerebral organoids. In: Regenerative Therapy 10: 118–122.

Hyun, I. et al. (2020): Ethical issues related to brain organoid research. In: Brain Research, Online-Publikation 01.04.2020. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.146653.

Joerden, J. C. et al. (Hrsg.) (2009): Stammzellforschung in Europa: Religiöse, ethische und rechtliche Probleme. Peter Lang Verlag, Frankfurt am Main.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Koplin, J./Massie, J. (2019): Lessons from Frankenstein 200 years on: brain organoids, chimaeras and other 'monsters'. In: Journal of Medical Ethics, Online-Publikation 30.01.2020. DOI: 10.1136/medethics-2019-105839.

Lavazza, A. (2019): What (or sometimes who) are organoids? And whose are they? In: Journal of Medical Ethics 45(2): 144–145.

Lavazza, A./Massimini, M. (2018): Cerebral organoids: ethical issues and consciousness assessment. In: Journal of Medical Ethics 44(9): 606–610.

Levine, S./Grabel, L. (2017): The contribution of human/non-human animal chimeras to stem cell research. In: Stem Cell Research 24: 128–134.

McLean, A. et al. (2015): Untested, unproven, and unethical: the promotion and provision of autologous stem cell therapies in Australia. In: Stem Cell Research & Therapy 6(1): 12.

Murdoch, C. E./Scott, C. T. (2010): Stem cell tourism and the power of hope. In: American Journal of Bioethics 10(5): 16–23.

Paşca, S. P. (2019): Assembling human brain organoids. In: Science 363(6423): 126–127. DOI: 10.1126/science.aau5729.

Rehmann-Sutter, C. (1996): Frankensteinian knowledge? In: The Monist 79(2): 264–279. DOI: 10.5840/monist199679214.

Rieger, J. W./Schicktanz, S. (2003): Wenn Du denkst, dass ich denke, dass Du denkst. Anmerkungen zur interdisziplinären Auseinandersetzung über das Bewusstsein. In: Herrmann, C. et al. (Hrsg.): Bewusstsein: Philosophie, Neurowissenschaften, Ethik. UTB, Stuttgart: 22–52.

Rossi, G. et al. (2018): Progress and potential in organoid research. In: Nature Reviews Genetics 19(11): 671–687.

Sawai, T. et al. (2019): The ethics of cerebral organoid research: Being conscious of consciousness. In: Stem Cell Reports 13(3): 440–447.

Schicktanz, S. (2002): Organlieferant Tier? Medizin und Tierethische Probleme der Xenotransplantation. Campus, Frankfurt am Main/New York.

Schicktanz, S. (2009): Zum Stellenwert von Betroffenheit: Öffentlichkeit und Deliberation im empirical turn der Medizinethik. In: Ethik in der Medizin 21: 223–234.

Schicktanz, S. (2019): Anmerkungen zur Geschichte der Transplantationsmedizin und ihrer ethischen und kulturellen Relevanz. In: Ette, O./Wirth, U. (Hrsg.): Kulturwissenschaftliche Konzepte der Transplantationsmedizin. De Gruyter, Berlin: 123–146.

Shelley, M. (1818/2013): Frankenstein und der moderne Prometheus. dtv, München.

Shepherd, J. (2018): Ethical (and epistemological) issues regarding consciousness in cerebral organoids. In: Journal of Medical Ethics 44(9): 611–612.

Shoemaker, S. (1963): Self-knowledge and self-identity. Cornell University Press, Ithaca.

Sipp, D. et al. (2017): Marketing of unproven stem cell–based interventions: A call to action. In: Science Translational Medicine 9(397): eaag0426. DOI: 10.1126/scitranslmed.aag0426.

Sunstein, C. R./Nussbaum, M. C. (Hrsg.) (2004): Animal rights: current debates and new directions. Oxford University Press, New York.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

White, S. (2013): Exploring different philosophical approaches to animal protection. In: Sankoff, P. et al. (Hrsg.): Animal law in Australasia: Continuing the dialog. Federation Press, Alexandria.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Jochen Taupitz

7. Organoide: Die deutsche Rechtslage

7.1 Einleitung

Spezielle Rechtsregeln zur Herstellung und Verwendung von Organoiden existieren in Deutschland nicht. Das bedeutet allerdings nicht, dass sie vom Recht nicht erfasst würden. Einen rechtsfreien Raum gibt es in Deutschland nicht. Vielmehr sind stets mehr oder weniger allgemeine Regeln anwendbar, seien sie auf verfassungsrechtlicher Ebene im Grundgesetz (GG) oder aber im „einfachen", also unterhalb des Grundgesetzes stehenden Recht, verankert.

Die juristische Einordnung von Organoiden hat wie diejenige anderer Zellen, Gewebe und Organe mehrere Regelungsbereiche in den Blick zu nehmen: Zum einen geht es um die Herkunft bzw. die Gewinnung des Ausgangsmaterials, sodann um die Einordnung der Organoide selbst und schließlich um die Art und Weise ihrer (geplanten) Verwendung. Allerdings stehen die damit angesprochenen Fragen nicht unverbunden nebeneinander. Vielmehr hat insbesondere die geplante Verwendung erheblichen Einfluss bereits auf die Anforderungen, die an die Gewinnung des Ausgangsmaterials zu stellen sind. Auch die rechtliche Einordnung der hergestellten Organoide kann von ihrer geplanten Verwendung beeinflusst sein. Gleichwohl soll der folgende Beitrag die verschiedenen Schritte der Herstellung und Verwendung von Organoiden grundsätzlich getrennt betrachten.

Um den Rahmen des Beitrags nicht zu sprengen, sei bezüglich der verfassungsrechtlichen Rahmenbedingungen lediglich auf die Forschungsfreiheit (Art. 5 Abs. 3 GG) verwiesen,[1] darüber hinaus auf das Allgemeine Persönlichkeitsrecht (Art. 2 Abs. 1 in Verbindung mit Art. 1 Abs. 1 GG) und das Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit (Art. 2 Abs. 2 GG). Die Letztgenannten und das Allgemeine Persönlichkeitsrecht stellen Abwehrrechte, hier vor allem der Spender der für die Organoide verwendeten Zellen, dar. Aus ihnen folgt bezogen auf (zukünftige) von Organoiden gesundheitlich (eventuell) profitierende Patienten aber auch, dass der Staat nicht ohne hinreichenden

1 Sie ist „vorbehaltlos" gewährleistet, d. h. in sie darf nur zum Schutz anderer mit Verfassungsrang ausgestatteter Rechtswerte eingegriffen werden.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Grund z. B. therapeutische Maßnahmen verbieten darf. Schließlich ist auch der Tierschutz als Rechtsprinzip in der Verfassung verankert (Art. 20a GG).

7.2 Herkunft des Ausgangsmaterials

7.2.1 Stammzellgesetz

Organoide können aus Stammzellen hergestellt werden. Sofern es sich dabei um embryonale Stammzellen handelt,[2] regelt das Stammzellgesetz[3] die Zulässigkeit ihres Imports nach Deutschland und die Zulässigkeit ihrer inländischen Verwendung. Ihre Gewinnung aus Embryonen ist in Deutschland dagegen nach § 2 Abs. 1 Embryonenschutzgesetz (ESchG)[4] verboten.

7.2.2 Allgemeine medizinrechtliche Grundsätze

Werden dagegen sonstige menschliche Zellen zur Herstellung verwendet (ggf. auch über eine zwischenzeitliche Reprogrammierung der Zellen zu induzierten pluripotenten Stammzellen)[5] und ist zur Gewinnung der Zellen ein Eingriff in die körperliche Integrität eines Menschen (nachfolgend: eines Spenders) erforderlich, ist hierzu nach allgemeinen Grundsätzen dessen Einwilligung in die mit der Entnahme einhergehenden Körperverletzung notwendig.[6] Die Wirksamkeit der Einwilligung hängt von einer hinreichenden Aufklärung ab, die insbesondere den Zweck der Entnahme und die mit der Entnahme einhergehenden Risiken umfassen muss.[7]

7.2.3 Allgemeines Persönlichkeitsrecht des Spenders

Sofern auf bereits vom menschlichen Körper getrennte Zellen zur Erzeugung der Organoide zugegriffen werden soll, ist das Allgemeine Persönlichkeitsrecht des Spenders

---

2 Siehe dazu Boers et al., 2016: 938.

3 Stammzellgesetz vom 28. Juni 2002 (BGBl. I: 2277), zuletzt geändert durch Artikel 50 des Gesetzes vom 29. März 2017 (BGBl. I: 626).

4 Embryonenschutzgesetz vom 13. Dezember 1990 (BGBl. I: 2746), zuletzt geändert durch Artikel 1 des Gesetzes vom 21. November 2011 (BGBl. I: 2228).

5 Dazu Faltus, 2016: 289 f.; ausführlich Gerke et al., 2020.

6 Siehe statt vieler BGHZ 29, 46, 49; Schaub, 2018: § 823 Rdnr. 204 mit weiteren Nachweisen. Bei Verwendung fetaler Zellen ist der Informed Consent der Mutter notwendig; vgl. dazu auch § 4a TPG.

7 Siehe z. B. Schröder/Taupitz, 1991: 23 ff.; allgemein BGHZ 29, 176, 180; Schaub, 2018: § 823 Rdnr. 207 mit weiteren Nachweisen.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

einschlägig. Denn nach vorherrschender Ansicht setzt sich das Allgemeine Persönlichkeitsrecht des Spenders an den von seinem Körper getrennten Zellen fort, und zwar schon deshalb, weil und soweit darin genetisches Material des Spenders enthalten ist.[8] Das gilt unabhängig davon, ob an dem Material *auch* Eigentum (des Spenders oder einer anderen Person, etwa des Forschers) besteht.[9] Denn beide Rechte können nebeneinander an derselben Sache bestehen.

Das Allgemeine Persönlichkeitsrecht ist als sonstiges Recht im Sinne von § 823 Abs. 1 BGB anerkannt und garantiert nach gefestigter Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts (BVerfG)[10] und des Bundesgerichtshofs (BGH)[11] gegenüber dem Staat und Dritten die Achtung der Privatsphäre; es gesteht jedermann einen autonomen Bereich der eigenen Lebensgestaltung zu, in dem er seine Individualität unter Ausschluss anderer entwickeln und wahrnehmen kann.[12] Es wird von den Gerichten aus einem Schutzauftrag aus Art. 1 Abs. 1 und Art. 2 Abs. 1 GG abgeleitet,[13] weist danach also einen engen Bezug zur Menschenwürde auf. Aus ihm folgt ein Bestimmungsrecht des Spenders darüber, wer was mit „seinen" Körpermaterialien machen darf. Aufgrund seines Persönlichkeitsrechts hat damit jedermann das Recht, eine Nutzung „seines" Körpermaterials explizit zu erlauben oder zu verbieten.

Umstritten ist allerdings die Rechtslage, wenn der Spender keine eigene Entscheidung getroffen hat, etwa weil er auf die in Frage stehende Verwendung, hier also die Verwendung der Zellen zur Herstellung von Organoiden, nicht hingewiesen wurde:

a) Nach einer Auffassung ist eine informierte Einwilligung des Patienten zu jeglicher Weiterverwendung seines Körpermaterials notwendig.[14] Unklar bleibt dabei aber nicht selten, ob das Erfordernis einer entsprechenden Aufklärung und Einwilligung des Patienten lediglich ethisch wünschenswert oder auch rechtlich zwingend ist.[15] Zum Teil wird in entsprechenden Stellungnahmen ausdrücklich offen gelassen, ob eine

8 Siehe statt vieler Taupitz, 1991: 201, 208 ff.; Schröder/Taupitz, 1991: 35 ff.; Halasz, 2004: 20 ff.; Wicklein, 2007: 82 f., 93 ff.; Roth, 2009: 57 ff.; Breithaupt, 2012: 120 ff., 131 ff.; Wernscheid, 2012: 164 ff.; Taupitz/Schreiber, 2016: 305.

9 Siehe die Nachweise in der vorigen Fn.

10 Siehe etwa BVerfGE 34, 269, 271; 35, 202, 226.

11 Siehe etwa BGHZ 30, 7; 50, 133.

12 Prütting, 2018: § 12 Rdnr. 31.

13 Siehe die Nachweise bei Prütting, 2018: § 12 Rdnr. 31.

14 v. Freier, 2005: 321 ff.; Söns, 2008: 245 ff.; Büchner, 2010: 121, 242; Wernscheid, 2012: 168 ff.; siehe auch Deutscher Ethikrat, 2010: 39 ff., 55 (aber vor allem mit Blick auf eine zu schaffende gesetzliche Regelung); Nationaler Ethikrat, 2004: 16, 65.

15 Siehe insbesondere die Empfehlungen des Nationalen Ethikrats, 2004: 16, 65; Deutscher Ethikrat, 2010: 42.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Einwilligung des Betroffenen aus rechtlicher Sicht erforderlich ist.[16] Unklar ist auch, ob im Falle einer fehlenden tatsächlichen Einwilligung (sofern sie auch nicht nachträglich eingeholt werden kann) auch eine mutmaßliche Einwilligung ausreichen kann[17] – was zu bejahen ist. Denn wenn eine mutmaßliche Einwilligung schon einen körperlichen Eingriff rechtfertigen kann, vgl. § 630 d Abs. 1 S. 4 BGB, dann muss dies erst recht für eine Verwendung von Körpermaterial gelten, bei der keinerlei Risiken für Körper und Gesundheit des Patienten drohen.

b) Die Auffassung, wonach für jede Art der Weiterverwendung von menschlichen Körpersubstanzen *von Rechts wegen* eine Einwilligung des ursprünglichen Substanzträgers erforderlich ist, ist nicht überzeugend. Sie widerspricht dem Charakter des Allgemeinen Persönlichkeitsrechts als Rahmenrecht,[18] bei dem jeweils *im Einzelfall* zu prüfen ist, ob in der konkreten Nutzung des Körpermaterials eine *rechtswidrige* Verletzung des Allgemeinen Persönlichkeitsrechts zu sehen ist.[19] Dabei ist eine umfassende Güter- und Interessenabwägung vorzunehmen, in die sowohl die Belange des Spenders als auch diejenigen des Verwenders des Körpermaterials einzubeziehen sind.[20] Etwas anderes gilt lediglich dann, wenn der Spender bestimmte Nutzungen ausdrücklich verboten hat.[21]

Für die im Falle des Fehlens einer ausdrücklichen Erklärung des Spenders vorzunehmende Abwägung gilt Folgendes:

Auf Seiten des Verwenders können die allgemeine Handlungsfreiheit (Art. 2 GG), die Forschungsfreiheit (Art. 5 Abs. 3 GG), die Berufsfreiheit (Art. 12 GG) und ggf. das Eigentumsrecht (Art. 14 GG) in die Waagschale geworfen werden.

---

16 Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer, 2003.

17 Taupitz/Schreiber, 2016: 304, 306.

18 Dazu und zu der Konsequenz, dass die Feststellung eines Eingriffs in das Persönlichkeitsrecht für sich genommen nicht ausreicht, um die Rechtswidrigkeit der Handlung zu bejahen, sondern vielmehr eine Güter- und Interessenabwägung notwendig ist, siehe BGHZ 13, 334 (338); 31, 308 (312 f.); 36, 77 (82 f.); 50, 133 (143); Deutsch, 1992: 163; Prütting, 2018: § 12 Rdnr. 31; Sprau, 2020: § 823 Rdnr. 95 mit weiteren Nachweisen.

19 Siehe statt vieler Taupitz, 1991: 209 ff.; Nationaler Ethikrat, 2004: 52; Wicklein, 2007: 106 ff., 188 ff.; Breithaupt, 2012: 242 ff.; Taupitz/Schreiber, 2016: 304, 305; Schreiber, 2019: 306 ff. mit zahlreichen weiteren Nachweisen.

20 Siehe die Nachweise in der vorigen Fn.; zur internationalen Diskussion Boers et al., 2016: 939.

21 Siehe statt vieler Taupitz, 1991: 211; Nationaler Ethikrat, 2004: 51, 56; Simon et al., 2006: 128; Schreiber, 2019: 311. Siehe auch Ohly, 2003: 426, der dem Betroffenen ohnehin lediglich ein Widerspruchsrecht gegen die Weiterverwendung einräumt. Natürlich führt auch umgekehrt eine ausdrückliche Einwilligung zur Rechtfertigung eines an sich – aufgrund Güterabwägung – rechtswidrigen Eingriffs.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Auf Seiten des Spenders sind aus dem Blickwinkel des Allgemeinen Persönlichkeitsrechts (Art. 2 i.V.m. Art. 1 GG) neben der Art der Verwendung, der Begleitumstände und dem Ziel der Verwendung (z. B. wären Versuche des Klonierens des Spenders unstreitig rechtswidrig) sowie der Menge des verwendeten Materials[22] auch weitere Konsequenzen wie insbesondere Gefährdungen für den Spender (auch aus dem Blickwinkel, ob das Material für ihn selbst noch von Nutzen wäre)[23] und vor diesem Hintergrund nicht zuletzt das Ausmaß der Anonymisierung entscheidend.[24] Denn wenn das Material anonymisiert verwendet wird oder so pseudonymisiert,[25] dass der Verwender keine Rückschlüsse auf den individuellen Spender ziehen kann (weil er selbst nicht über den Schlüssel zur Identifizierung des Spenders verfügt), kann die Verwendung – vereinfacht ausgedrückt – dem Spender nicht schaden.[26] Insbesondere können Informationen über ihn dann auch nicht von Unberechtigten zum Nachteil des Spenders verwendet werden.

Insgesamt sind persönlichkeitsrechtliche Belange des Spenders vor allem in folgenden drei Fallgruppen tangiert:[27]

- Wenn personenbezogene Daten durch Untersuchung des Körpermaterials gewonnen werden,
- wenn das Körpermaterial mit seinen (und womöglich gerade wegen seiner) individuellen Eigenschaften in andere Personen oder deren Zellen übertragen wird oder wenn es wegen seiner Individualität physisch perpetuiert bzw. vervielfältigt wird,
- wenn es Verwendungen zugeführt wird, über deren rechtliche oder ethische Zulässigkeit oder Vertretbarkeit unter Forschern bzw. in der Öffentlichkeit keine Übereinstimmung herrscht.

---

22 Taupitz, 2017: 356.

23 Siehe Schreiber, 2019: 308.

24 Siehe die Nachweise in Fn. 19 sowie vor allem Schreiber, 2019: 306 ff. mit zahlreichen Nachweisen.

25 Siehe Art. 4 Nr. 5 Datenschutzgrundverordnung (DSGVO): Demnach ist Pseudonymisierung die Verarbeitung personenbezogener Daten in einer Weise, dass die personenbezogenen Daten ohne Hinzuziehung zusätzlicher Informationen nicht mehr einer spezifisch betroffenen Person zugeordnet werden können, sofern diese zusätzlichen Informationen gesondert aufbewahrt werden und technischen und organisatorischen Maßnahmen unterliegen, die gewährleisten, dass die personenbezogenen Daten nicht einer identifizierten oder identifizierbaren natürlichen Person zugewiesen werden.

26 Taupitz, 2017: 356 f. Vielfach wird sogar angenommen, dass durch eine Anonymisierung jede persönlichkeitsrechtliche Beziehung erloschen sei, sodass eine Verletzung des allgemeinen Persönlichkeitsrechts von vornherein ausschiede, siehe Fink, 2005: 56 ff.; Antonov, 2006: 107; Breithaupt, 2012: 260, 262.

27 Schröder/Taupitz, 1991: 69; Schreiber, 2019: 308 ff. mit weiteren Nachweisen.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Abhängig von den Einsatzgebieten der Organoide ist somit eine darauf bezogene Einwilligung des entsprechenden Spenders notwendig (siehe für eine datenschutzrechtliche Einordung Molnár-Gábor, Kap. 8).

Unabhängig von dem vorstehend wiedergegebenen Streit ist bedeutsam, dass die Einholung einer expliziten Einwilligung des Spenders in der Praxis zum Standard im Sinne einer Good Scientific Practice geworden ist. Diese zunehmende Üblichkeit beeinflusst schleichend auch die rechtlichen Anforderungen.[28] Jedenfalls Körpermaterialien, die in neuerer Zeit gewonnen wurden, sollten daher nur mit einer explizit auf Forschung bezogenen Einwilligung zur Herstellung von Organoiden verwendet werden. Dabei reicht nach zutreffender, aber nicht unumstrittener Auffassung[29] ein „Broad" Consent (nicht aber ein „Global" Consent) aus, der nicht das jeweils einzelne Forschungsprojekt benennt, sondern breiter die Verwendung der Körpermaterialien für „biomedizinische" Forschung umfasst (siehe zu Formen der Einwilligung auch Molnár-Gábor, Kap. 8).[30]

Über die spezifischen Eigenschaften der (beabsichtigten) Organoide ist dann aufzuklären, wenn es sich um ethisch und rechtlich problematische Erzeugnisse handelt, z. B. Embryoide oder weit entwickelte Hirnorganoide (dazu unten 7.3.1). Über die geplante Verwendung von Organioden ist auch dann aufzuklären, wenn diese im Rahmen von Heilversuchen (oder später einmal im Rahmen klinischer Routine) auf andere Menschen übertragen werden sollen. In anderen Fällen reicht es aus, darüber zu informieren, dass aus den Zellen des Spenders Zellstrukturen hergestellt werden sollen.

7.2.4 Transplantationsgesetz

Sofern die späteren Organoide für den klinischen Einsatz bestimmt sind, also auf andere Menschen übertragen werden sollen, kann für die Spende und die Entnahme der zur Herstellung benötigten somatischen Zellen oder Gewebe das Transplantationsgesetz (TPG)[31] einschlägig sein. Gewebe im Sinne des Gesetzes sind gemäß § 1a Nr. 4 TPG „alle aus Zellen bestehenden Bestandteile des menschlichen Körpers, die keine Organe nach Nummer 1 sind, einschließlich einzelner menschlicher Zellen". Der Gesetzgeber

28 Taupitz, 2009: 66 ff.

29 Nach der Gegenauffassung ist ein Broad Consent nicht „informiert" genug.

30 Taupitz/Schreiber, 2016: 307; Schreiber, 2019: 294 f. mit weiteren Nachweisen.

31 Transplantationsgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 4. September 2007 (BGBl. I: 2206), zuletzt geändert durch Artikel 24 des Gesetzes vom 20. November 2019 (BGBl. I: 1626).

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

hat sich bewusst für einen weiten Gewebebegriff entschieden, der auch einzelne menschliche Zellen miterfasst.[32]

Das Gesetz „gilt für die Spende und die Entnahme von menschlichen Organen oder Geweben zum Zwecke der Übertragung" (§ 1 Abs. 2 S. 1 TPG). Die Übertragung ihrerseits ist definiert in § 1a Nr. 7 TPG als die „Verwendung von Organen oder Geweben in oder an einem menschlichen Empfänger sowie die Anwendung beim Menschen außerhalb des Körpers".

Legt man das Tatbestandsmerkmal „zum Zwecke der Übertragung" eng aus, dann müssten die menschlichen Organe oder Gewebe, so wie sie entnommen werden, im Zeitpunkt der Entnahme zur Verwendung beim Empfänger bestimmt sein. Hiernach würde das TPG nicht für die Spende und die Entnahme von somatischen Zellen als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Organoiden gelten, da nicht die zu entnehmenden Zellen, sondern erst die Produkte im oder am menschlichen Körper angewendet werden sollen.

Geht man dagegen von einem weiten Verständnis aus, so ist auch ein mittelbarer Übertragungszweck im Zeitpunkt der Entnahme erfasst.[33] Das heißt, dass auch solche im Zeitpunkt der Entnahme zur Weiterverarbeitung bestimmte menschliche Zellen dem Anwendungsbereich des TPG unterliegen, die (nach ihrer Weiterverarbeitung) zur „Verwendung [...] in oder an einem menschlichen Empfänger" oder zur „Anwendung beim Menschen außerhalb des Körpers" bestimmt sind.[34] Dies ist für die Ausgangszellen von Organoiden, die ihrerseits klinisch eingesetzt werden sollen, grundsätzlich der Fall.

Für die weite Auslegung des Tatbestandsmerkmals „zum Zwecke der Übertragung" spricht, dass bereits der Wortlaut keine Unmittelbarkeit verlangt. Zudem ergibt sich aus der Gesetzesbegründung, dass der Gesetzgeber auch „zur Weiterverarbeitung bestimmte Gewebe, die zunächst be- oder verarbeitet werden, bevor sie bei Menschen verwendet werden" vom Anwendungsbereich des TPG erfasst wissen wollte.[35] Darüber

32 BT-Drucks. 16/3146, 2006: 24; Wernscheid, 2012: 111 f.; der Verzicht auf eine eigene Begriffsbestimmung für Zellen lag insbesondere darin begründet, dass die Gewebe-RL die gleichen Anforderungen an Zellen wie an Gewebe stellt.

33 So z. B. Wernscheid, 2012: 71 f. m.w.N. (zum vor der 12. Arzneimittelgesetz-Novelle geltenden TPG).

34 Erfasst ist sowohl die unmittelbare Gewinnung durch Eingriff im oder am menschlichen Körper als auch die mittelbare extrakorporale Gewinnung (z. B. im Fall von Sektions- und Operationsmaterial), siehe BT-Drucks. 16/3146: 21; Gerke et al., 2020b: 292.

35 BT-Drucks. 16/3146: 21.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

hinaus spricht auch das Ziel des (dem TPG zugrundeliegenden) Gewebegesetzes,[36] die Qualität und Sicherheit von Geweben zu gewährleisten,[37] für eine weite Auslegung.

Somit ist festzuhalten, dass die Spende und die Entnahme von menschlichen Geweben (einschließlich einzelner Zellen[38]) als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Organoiden, die für den klinischen Einsatz (einschließlich klinischer Versuche[39]) im oder am menschlichen Körper bestimmt sind, den Regelungen des TPG unterliegen. Die Entnahme beim lebenden Spender muss daher den Anforderungen der §§ 8, 8b TPG genügen, während für die Entnahme bei toten Spendern den §§ 3 ff. TPG Rechnung zu tragen ist. § 8d TPG enthält zudem in Verbindung mit der TPG-Gewebeverordnung nähere Anforderungen an die Einrichtung, die das Gewebe zum Zwecke der Übertragung entnimmt, untersucht, aufbereitet, be- oder verarbeitet, konserviert, kennzeichnet, verpackt, aufbewahrt oder an andere abgibt (§ 1a Nr. 8 TPG). Von besonderer Bedeutung ist schließlich, dass mit den Geweben kein Handel getrieben werden darf (§ 17 TPG).[40]

Das TPG findet dagegen keine Anwendung, wenn die somatischen Zellen oder Organoide zu Forschungszwecken nur im Labor verwendet werden sollen, da es hier zum Zeitpunkt der Entnahme am Übertragungszweck fehlt.[41] Auch ist die Xenotransplantation vom Anwendungsbereich des TPG nicht erfasst.[42]

7.2.5 Arzneimittelgesetz

§ 20b Abs. 1 S. 1 Arzneimittelgesetz (AMG)[43] verlangt grundsätzlich[44] das Einholen einer Erlaubnis der zuständigen Landesbehörde für die Gewinnung von zur Verwendung bei Menschen bestimmtem Gewebe i. S. d. § 1a Nr. 4 TPG.[45] Gewinnung in diesem Sinne ist die direkte oder extrakorporale Entnahme von Gewebe einschließlich aller

36 Gewebegesetz vom 20. Juli 2007 (BGBl. I: 1574), geändert durch Artikel 17 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I: 1202).

37 BT-Drucks. 16/3146: 21.

38 Aber ausgenommen Blut und Blutbestandteile, siehe Gerke, 2020a: 296 ff.

39 BT-Drucks. 16/3146: 23.

40 Vgl. Wernscheid, 2012: 229.

41 BT-Drucks. 16/3146: 23.

42 Krüger et al., 2009: 62 f.

43 Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I: 3394), zuletzt geändert durch Artikel 3c des Gesetzes vom 10. Februar 2020 (BGBl. I: 148).

44 Ausnahmen in §§ 20b Abs. 2, 20 d S. 1 AMG.

45 Wernscheid, 2012: 116; näher zur Erlaubnis nach § 20b AMG siehe Gerke, 2020a: 284 ff.; Gerke et al., 2020b: 440.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Maßnahmen, die dazu bestimmt sind, das Gewebe in einem be- oder verarbeitungsfähigen Zustand zu erhalten, eindeutig zu identifizieren und zu transportieren (Satz 2). Die Erlaubnis darf nach Satz 3 nur versagt werden, „wenn

1. eine angemessen ausgebildete Person mit der erforderlichen Berufserfahrung (verantwortliche Person nach § 20b) nicht vorhanden ist, die, soweit es sich um eine Entnahmeeinrichtung handelt, zugleich die ärztliche Person im Sinne von § 8d Abs. 1 Satz 1 des Transplantationsgesetzes sein kann,
2. weiteres mitwirkendes Personal nicht ausreichend qualifiziert ist,
3. angemessene Räume für die jeweilige Gewebegewinnung oder für die Laboruntersuchungen nicht vorhanden sind,
4. nicht gewährleistet wird, dass die Gewebegewinnung oder die Laboruntersuchungen nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik und nach den Vorschriften der Abschnitte 2, 3 und 3a des Transplantationsgesetzes vorgenommen werden, oder
5. die verantwortliche Person nach § 20b oder der Antragsteller die zur Ausübung ihrer oder seiner Tätigkeit erforderliche Zuverlässigkeit nicht besitzt."

7.2.6 Tierschutzgesetz

Sollen die zur Herstellung von Organoiden benötigten Zellen aus Tieren gewonnen werden, ist das Tierschutzgesetz (TierSchG) zu beachten.[46] Es schützt grundsätzlich alle Tiere, enthält aber Differenzierungen seines Schutzumfangs: Die meisten Einzelbestimmungen beziehen sich nur auf Wirbeltiere.

§ 6 Abs. 1 S. 1 TierSchG verbietet grundsätzlich (vorbehaltlich der in § 6 enthaltenen Ausnahmen) das vollständige oder teilweise Amputieren von Körperteilen oder das vollständige oder teilweise Entnehmen oder Zerstören von Organen oder Geweben eines Wirbeltieres. Das Entnahmeverbot verbietet (sub „Gewebe") auch das Entnehmen oder Zerstören einzelner Zellen, *sofern* dadurch die Funktion (= spezifische Leistung) eines ganzen Zellverbandes (= Gewebes) beeinträchtigt wird.[47] Das wird bei der Herstellung von Organoiden selten der Fall sein. Das Entnahmeverbot ist daher in der

46 Tierschutzgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 18. Mai 2006 (BGBl. I: 1206, 1313), zuletzt geändert durch Artikel 101 des Gesetzes vom 20. November 2019 (BGBl. I: 1626).

47 Hirt et al., 2016: § 6 TierSchG Rdnr. 1.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Regel nicht einschlägig.[48] Gemäß § 6a TierSchG sind zudem die Vorschriften zu Tierversuchen spezieller, sodass das Verbot des § 6 TierSchG ohnehin nur für standardisierte Verfahren gilt, die nicht mehr als Tierversuch eingestuft werden können.

Eingriffe oder Behandlungen, durch die Organe oder Gewebe ganz oder teilweise entnommen werden, um zu wissenschaftlichen Zwecken Kulturen anzulegen oder isolierte Organe, Gewebe oder Zellen zu untersuchen, gelten nach § 7 Abs. 2 TierSchG ebenfalls als Tierversuche.

7.3 Einordnung der hergestellten Organoide

7.3.1 Organoide als menschliche Lebewesen

Zahlreiche Rechtsfragen würden heraufbeschworen, wenn die erzeugten Entitäten eine Entwicklungsfähigkeit wie menschliche Embryonen aufweisen würden, etwa als sogenannte Embryoide (siehe zu Embryoiden auch Nicolas/Etoc/Brivanlou, Kap. 5).[49] Denn dann könnte ihnen unter Umständen Menschenwürde (Art. 1 GG) und Lebensschutz (Art. 2 Abs. 1 GG) zuzuweisen sein. Allerdings wäre ihre Herstellung allenfalls dann vom ESchG erfasst und damit verboten, wenn sie die gleiche Erbsubstanz wie ein anderer Embryo, ein Foetus, ein Mensch oder ein Verstorbener aufweisen würden. Denn dann könnte unter Umständen ein Verstoß gegen § 6 ESchG (Verbot des Klonens) bejaht werden.[50] Auch wäre ihre Verwendung für Forschungszwecke möglicherweise nach § 2 Abs. 1 ESchG verboten. Jedenfalls rechtspolitisch wäre allerdings zu überlegen, ob ein so starker rechtlicher Schutz wegen der im Vergleich zu natürlichen Embryonen andersartigen Art der Herstellung unter Vermeidung einer Befruchtung, wegen der Entstehung in einem völlig anderen Kontext als der Erzeugung von Nachkommen und ggf. auch wegen der Absicht, die Entwicklung der entsprechenden Entitäten in einem sehr frühen Stadium zu beenden, zu verneinen wäre.[51] Andere Vor-

48 In Betracht kommen kann ferner die Ausnahme gemäß § 6 Abs. 1 S. 2 Nr. 4 TierSchG, sofern die Gewebeentnahme anderen als wissenschaftlichen Zwecken, vielmehr insbesondere der Heilbehandlung von Menschen oder Tieren dient. Sofern es sich um ein noch im Versuch befindliches Verfahren handelt, sind die §§ 7–10 über Tierversuche einschlägig, siehe § 7 Abs. 2 TierSchG.

49 Siehe dazu Stein, 2019; Denker, 2017: 15 ff.; Munsie et al., 2017: 943.

50 Allerdings ist sehr umstritten, inwiefern es für die Anwendbarkeit des Klonierungsverbots auf die Art der Herstellung der entsprechenden Entität ankommt, siehe Günther, 2014: C. II. § 6 Rdnr. 3 ff.; Taupitz, 2014: C. II. § 8 Rdnrn. 48 ff.

51 Vgl. dazu Taupitz, 2001: 3440; ähnlich später Deutscher Ethikrat, 2011: 100; weitere Nachweise zu entsprechenden Überlegungen in der angelsächsischen Literatur im Hinblick auf den moralischen Status früher Embryonen bei Hostiuc et al., 2019: 119.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

schriften, die die Herstellung von Embryonen reglementieren (z. B. § 1 Abs. 1 Nr. 2 ESchG), wären jedenfalls mangels einer von ihnen ausdrücklich vorausgesetzten Befruchtung sicher nicht einschlägig. Auch § 7 ESchG, der die Herstellung von Hybriden und Chimären regelt, würde nicht zu einem Verbot führen, sofern nicht Embryonen mit unterschiedlicher Erbinformation unter Verwendung mindestens eines menschlichen Embryos zu einem Zellverband vereinigt werden (§ 7 Abs. 1 Nr. 1 ESchG), nicht mit einem menschlichen Embryo eine Zelle verbunden wird, die eine andere Erbinformation als die Zellen des Embryos enthält und sich mit diesem weiter zu differenzieren vermag (§ 7 Abs. 1 Nr. 2 ESchG), und auch keine Befruchtung stattfindet (§ 7 Abs. 1 Nr. 3 ESchG).[52]

Vom ESchG (oder vom sonstigen deutschen Recht) nicht ansatzweise geklärt und auch rechtspolitisch offen ist die Frage, ob weit entwickelte *Hirnorganoide*, wie sie in der Zukunft einmal möglich sein könnten, denselben Regeln wie Embryonen unterliegen sollten (siehe zu Hirnorganoiden näher Tanaka/Park, Kap. 3.5, und Schicktanz, Kap. 6). Dies könnte gemäß einer in der Literatur vertretenen Auffassung dann bejaht werden, wenn man den Beginn des „Hirnlebens" (etwa am 57. Tag post conceptionem) als entscheidende Zäsur für den vollen rechtlichen Schutz des werdenden menschlichen Lebens annimmt.[53] Weiter vorverlagert, aber letztlich in dieselbe Richtung gehend, wird die in anderen Rechtsordnungen geltende sogenannte 14-Tage-Regel (keine In-vitro-Entwicklung von Embryonen über den 14. Tag hinaus) gelegentlich daran geknüpft, dass etwa am 14. Tag der embryonalen Entwicklung mit dem Auftreten des Primitivstreifens die ersten Anzeichen eines sich ausbildenden Nervensystems und damit des Gehirns entstehen.[54] Wenn der moralische und auch der rechtliche Status von Embryonen in dieser Form mit der beginnenden Gehirnentwicklung verknüpft wird, könnte es naheliegen, die Herstellung weit entwickelter zerebraler Organoide bzw. die Forschung mit ihnen zu verbieten.[55]

Die Herstellung von embryoähnlichen Organoiden und auch von zerebralen Organoiden, die einem funktionsfähigen menschlichen Gehirn auch nur ansatzweise gleichen, ist freilich allenfalls Zukunftsmusik. Ein wirklicher Handlungsbedarf besteht für den Gesetzgeber zurzeit nicht.

52 Siehe zu § 7 ESchG näher Günther, 2014: C. II. § 7; Deutscher Ethikrat, 2011: 38 ff.

53 So insbesondere Sass, 1989: 160 ff.; weitere Nachweise bei Müller-Terpitz, 2008: 182 ff.

54 Hostiuc et al., 2019: 119.

55 Siehe etwa Hostiuc et al., 2019: 119 ff.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

7.3.2 Organoide als Sachen

Sofern Organoide nicht die Entwicklungsfähigkeit von Embryonen, also von gesamten Individuen aufweisen, sondern lediglich einzelnen Organen ähneln, sind sie nicht anders zu behandeln als (andere) menschliche Organe oder Zellstrukturen. Sie haben keinen besonderen rechtlichen „Status". Es handelt sich nach deutschem Recht um Sachen, an denen Eigentum nach §§ 903 ff. BGB (Bundesgesetzbuch) bestehen kann,[56] wobei in der Regel der Forscher durch „Verarbeitung oder Umbildung eines oder mehrerer Stoffe [der Ausgangszellen] eine neue bewegliche Sache" (das Organoid) hergestellt haben wird und er deshalb in der Regel gemäß § 950 BGB originär das Eigentum daran erwirbt. Sofern sich genetisches Material des Spenders der Ausgangszellen in dem Organoid fortsetzt, erstreckt sich allerdings auch das Allgemeine Persönlichkeitsrecht des Spenders auf das Organoid.[57] Damit hat der Spender – wie oben dargestellt – das Recht, über die Verwendung des Organoids zu bestimmen. Da die *Übertragung* des Organoids – wie sogleich darzustellen sein wird – nicht den Regeln des Transplantationsgesetzes unterliegt, ist das Bestimmungsrecht des Spenders der Ausgangszellen auch nicht etwa durch das öffentlich-rechtliche Organverteilungsverfahren gemäß § 12 TPG beschränkt. Zudem sei betont, dass für die hergestellten Organoide wegen § 17 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 TPG kein Verbot des Organhandels gilt.[58]

7.4 Umgang mit Organoiden / Verwendung der Organoide

7.4.1 Transplantationsgesetz

Sofern die hergestellten Organoide zur Übertragung auf andere Menschen bestimmt sind, könnte auf diesen Vorgang wiederum das Transplantationsgesetz anwendbar sein. Denn neben der „Spende und [...] Entnahme von menschlichen Organen oder Geweben zum Zwecke der Übertragung" (siehe dazu oben 7.2.4) gilt das TPG nach seinem § 1 Abs. 2 S. 1 ebenfalls „für die Übertragung der Organe oder der Gewebe einschließlich der Vorbereitung dieser Maßnahmen".

Organoide sind Organe im Sinne des § 1a Nr. 1 TPG, *sofern* sie „mit Ausnahme der Haut, [...] aus verschiedenen Geweben bestehende [...], differenzierte [...] Teile des

56 Siehe oben 2.3. Zur internationalen Diskussion siehe etwa die Nachweise bei Boers et al., 2016.

57 Siehe oben 2.3.

58 Vgl. zum Tissue Engineering Wernscheid, 2012: 129 f., 221.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

menschlichen Körpers [sind], die in Bezug auf Struktur, Blutgefäßversorgung und Fähigkeit zum Vollzug physiologischer Funktionen eine funktionale Einheit bilden".[59]

Legt man das Tatbestandsmerkmal „Teil des menschlichen Körpers" eng aus, so würden nur solche Bestandteile erfasst, die auf natürliche Weise im Körper eines Menschen vorhanden sind. Danach wären in vitro („künstlich") hergestellte Organoide keine Organe im Sinne des TPG. Für diese enge Auslegung enthält der Wortlaut des TPG allerdings keine Anhaltspunkte. Er unterscheidet nicht zwischen natürlich vorhandenen und künstlich hergestellten Bestandteilen. Das Tatbestandsmerkmal „Teile des menschlichen Körpers" ist damit dahingehend auszulegen, dass auch künstlich hergestellte Teile menschlichen Ursprungs erfasst sind.[60] Dafür spricht auch, dass das TPG in seiner Ausgestaltung durch das Gewebegesetz den Gefahren entgegenwirken soll, die durch eine ungeregelte Gewinnung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von Zellen und Geweben entstehen, wie beispielsweise einer Kontamination und der Übertragung von Krankheiten.[61] Auch bei artifiziell erzeugten Geweben, die sich aus einzelnen menschlichen Zellen zusammensetzen, bestehen diese Risiken.[62]

Gleichwohl finden die Übertragungsvorschriften des TPG keine Anwendung auf Organoide. Das gilt ungeachtet der Tatsache, dass Organoide noch weit davon entfernt sind, „in Bezug auf Struktur, Blutgefäßversorgung und Fähigkeit zum Vollzug physiologischer Funktionen eine funktionale Einheit zu bilden". Denn zum einen nimmt § 1a Nr. 1 TPG seit der 15. AMG-Novelle (2009) Gewebe (und damit auch einzelne Zellen), die im Rahmen einer Bearbeitung zur Herstellung von Arzneimitteln für neuartige Therapien im Sinne des § 4 Abs. 9 des AMG bestimmt sind, aus dem Anwendungsbereich des TPG aus; sie sind vielmehr dem Erfordernis einer Herstellungserlaubnis und einer Zulassung nach Arzneimittelrecht unterstellt.[63] Das ist, wie zu zeigen sein wird (unten 4.2), bezüglich der Herstellung von Organoiden der Fall.

Darüber hinaus heißt es in § 1 Abs. 2 S. 1 TPG: „Dieses Gesetz gilt für die Spende und die Entnahme von menschlichen Organen oder Geweben zum Zwecke der Übertragung

59 Dazu gehören nach § 1a Nr. 1 TPG auch Organteile und einzelne Gewebe eines Organs, die unter Aufrechterhaltung der Anforderungen an Struktur und Blutgefäßversorgung zum gleichen Zweck wie das ganze Organ im menschlichen Körper verwendet werden können, mit Ausnahme solcher Gewebe, die zur Herstellung von Arzneimitteln für neuartige Therapien im Sinne des § 4 Abs. 9 des Arzneimittelgesetzes bestimmt sind.

60 Gerke, 2020a: 291; zur österreichischen Rechtslage ebenso Kopetzki et al., 2020: 362 f.

61 BT-Drucks. 16/3146, 2006: 21.

62 Gerke, 2020a: 291; zur österreichischen Rechtslage ebenso Kopetzki et al., 2020: 363.

63 Näher Wernscheid, 2012: 139 f.; Gerke, 2020a: 263, 284 f.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

sowie für die Übertragung *der* Organe oder *der* Gewebe",[64] nicht aber „von" Organen oder Geweben. Die Organoide ihrerseits sind aber nicht das Resultat einer Spende oder Entnahme von menschlichen Organen i. S. d. § 1a Nr. 1 TPG.[65] Es mangelt an der Entnahme eines funktionstüchtigen und übertragungsfähigen Organs oder Organteils aus dem Körper eines Spenders. Vielmehr findet in solchen Fällen lediglich eine Implantation eines durch einen Herstellungsprozess im Labor gezüchteten Organkomplexes statt. Auch die Voraussetzung, dass vor und nach der Entnahme dieselbe Funktion im menschlichen Körper erfüllt wird, kann bei Organoiden mangels ursprünglich bestehender Organfunktion nicht gegeben sein.[66]

Herz-, Nieren-, Leber-, Lungen-, Darm- und Bauchspeicheldrüsen-Organoide wären erst recht keine *vermittlungspflichtigen* Organe i. S. d. § 1a Nr. 2 TPG, da sie nicht nach § 3 TPG oder § 4 TPG einem toten Spender entnommen wurden.

Allerdings müsste die Allokation der derzeit vermittlungspflichtigen Organe (vgl. § 12 TPG) wohl neu geregelt werden, wenn tatsächlich eines Tages entsprechende Organoide verfügbar wären.[67] Hierbei müsste geklärt werden, wer ein künstlich hergestelltes Organ oder stattdessen ein von einem toten Spender entnommenes Organ erhalten soll. Vielleicht können in Zukunft auch derart viele Organoide hergestellt werden, dass das Problem des Mangels an Organen dann nicht mehr besteht.

7.4.2 Arzneimittelgesetz

Soweit Organoide zur „Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper bestimmt" sind, ist möglicherweise das Arzneimittelrecht anwendbar. Denn, wie zu zeigen sein wird, gilt das Arzneimittelrecht auch für zellbasierte Stoffe.

Die zentrale Rechtsgrundlage im Arzneimittelrecht ist das AMG,[68] mit dem unter anderem die Richtlinie (RL) 2001/83/EG[69] umgesetzt wurde. Daneben sind die unmittelbar anwendbaren Verordnungen der EU einschlägig. Hierzu gehören aus dem Blickwinkel des vorliegenden Beitrags insbesondere die Verordnung (VO) (EG) 1394/2007

64 Hervorhebung vom Verfasser.

65 Vgl. Gerke, 2020a: 295; ferner (für das österreichische Recht) Kopetzki et al., 2020: 374.

66 Vgl. ebd.

67 Siehe Gerke, 2020a: 292.

68 Siehe Fn. 43.

69 Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. In: Amtsblatt der Europäischen Union L 2001/311: 67.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

(ATMP-VO)[70] und die VO (EG) 726/2004.[71] Denn Organoide können Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) sein. ATMP sind im Ausgangspunkt Arzneimittel, sodass diese Produkte auch die grundsätzlichen Arzneimitteleigenschaften aufweisen müssen. Der Unterschied zu anderen Arzneimitteln besteht in der Grundsubstanz, aus denen ATMP hergestellt werden, sowie in der Art und Weise ihrer Herstellung.

Zur Übertragung auf einen Menschen bestimmte Organoide sind „Stoffe" i. S. d. § 3 AMG. Sie haben eine therapeutische Zweckbestimmung („zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung […] menschlicher Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt", 2 Abs. 1 Nr. 1 AMG). Da Organoide lebensfähige Zellen enthalten oder aus ihnen bestehen, kann es auch sein, dass sie bei der Wiederherstellung, Beeinflussung oder Korrektur der menschlichen physiologischen Funktionen gemäß § 2 Abs. 1 Nr. 2 AMG hauptsächlich pharmakologisch, immunologisch und/oder metabolisch wirken.[72] Sie sind damit Arzneimittel im Sinne des AMG.

ATMP sind sie, wenn sie einer der vier Gruppen von ATMP zuzuordnen sind (§ 4 Abs. 9 AMG). Dazu gehören Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika, biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte oder kombinierte ATMP.[73] In der Regel sind Organoide biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte i. S. d. Art. 2 Abs. 1 lit. b ATMP-VO, da sie zum einen „biotechnologisch bearbeitete Zellen oder Gewebe" enthalten oder aus ihnen bestehen (Spiegelstrich 1) und zum anderen ihnen gerade „Eigenschaften zur Regeneration, Wiederherstellung oder zum Ersatz menschlichen Gewebes zugeschrieben werden" oder sie „zu diesem Zweck […] Menschen verabreicht" werden (Spiegelstrich 2).

Organoide dürften zudem immer substanziell bearbeitete Zellen oder Gewebe i. S. d. Art. 2 Abs. 1 lit. c Spiegelstrich 1 ATMP-VO enthalten, das heißt die Zellen oder Gewebe werden dergestalt „substanziell bearbeitet" worden sein, „dass biologische Merkmale,

70 Verordnung (EG) 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) 726/2004. In: Amtsblatt der Europäischen Union L 2007/324: 121.

71 Verordnung (EG) 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Unionsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur. In: Amtsblatt der Europäischen Union L 2004/136: 1.

72 Vgl. auch Art. 2 Abs. 2 ATMP-VO. Vgl. entsprechend zu Produkten basierend auf humanen induzierten Stammzellen Gerke, 2020a: 253 ff.

73 Vgl. zum Folgenden Faltus, 2016: 693 ff.; Gerke, 2020a: 247 ff.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte Regeneration, Wiederherstellung oder den Ersatz relevant sind, erzielt werden".

Als ATMP unterliegen Organoide grundsätzlich der zentralen Zulassung auf europäischer Ebene. ATMP dürfen gemäß Art. 3 Abs. 1 und Anhang Nr. 1a VO (EG) 726/2004 innerhalb der EU nur in Verkehr gebracht werden, wenn von der Europäischen Kommission eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt worden ist. Der Antrag für die Genehmigung für das Inverkehrbringen eines ATMP ist bei der EMA einzureichen.[74] Voraussetzung für die Erteilung der Genehmigung ist grundsätzlich eine klinische Prüfung nach §§ 40 ff. AMG.[75]

ATMP können aber auch unter die sogenannte Krankenhausausnahme nach § 4b AMG fallen. § 4b AMG stellt die nationale Umsetzung des Art. 3 Nr. 7 RL 2001/83/EG dar (vgl. auch Art. 28 Nr. 2 ATMP-VO). Nach § 4b Abs. 1 S. 1 AMG sind solche ATMP von der Krankenhausausnahme erfasst, die in Deutschland

„1. als individuelle Zubereitung für einen einzelnen Patienten ärztlich verschrieben,
2. nach spezifischen Qualitätsnormen nicht routinemäßig hergestellt[76] und
3. in einer spezialisierten Einrichtung der Krankenversorgung unter der fachlichen Verantwortung eines Arztes angewendet werden".

Für Organoide, die unter die Krankenhausausnahme nach § 4b AMG fallen, finden weder der Vierte Abschnitt (Zulassung der Arzneimittel)[77] noch der Sechste (Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung)[78] oder der Siebte Abschnitt (Abgabe von Arzneimitteln) des AMG Anwendung.[79] Insbesondere bedürfen sie keiner zentralen Zulassung

74 Vgl. Art. 4 Abs. 1 VO (EG) 726/2004.

75 Vgl. Paul-Ehrlich-Institut, 2012: 20; Gerke, 2020a: 280 ff. Zu den Herausforderungen, die klinische Prüfungen mit Organoiden stellen, siehe Boers et al., 2016: 941. Zu beachten ist die Besonderheit des § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 2a AMG bezüglich der klinischen Prüfung eines Arzneimittels (einschließlich eines ATMP), das aus einem GVO oder einer Kombination von GVO besteht oder solche enthält (GVO-haltiges Arzneimittel bzw. GVO-haltiges ATMP).

76 Der Begriff „nicht routinemäßig hergestellt" in § 4b Abs. 1 S. 1 Nr. 2 AMG wird in § 4b Abs. 2 AMG definiert und erfasst „insbesondere Arzneimittel,
1. die in so geringem Umfang hergestellt und angewendet werden, dass nicht zu erwarten ist, dass hinreichend klinische Erfahrung gesammelt werden kann, um das Arzneimittel umfassend bewerten zu können, oder
2. die noch nicht in ausreichender Anzahl hergestellt und angewendet worden sind, sodass die notwendigen Erkenntnisse für ihre umfassende Bewertung noch nicht erlangt werden konnten".

77 Mit Ausnahme des § 33 AMG (Gebühren und Auslagen).

78 Gerke, 2020a: 277.

79 Vgl. § 4b Abs. 1 S. 1 AMG.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

auf europäischer Ebene. Die übrigen Vorschriften des AMG wie insbesondere zur Herstellungserlaubnis (§ 13 AMG[80]), zur Abgabe von ATMP an andere (§ 4b Abs. 1 S. 1, Abs. 3 S. 1 AMG), zur Pharmakovigilanz gemäß Art. 14 Abs. 1 ATMP-VO und zur Rückverfolgbarkeit gemäß Art. 15 Abs. 1–6 ATMP-VO gelten aber entsprechend.[81]

7.4.3 Gentechnikgesetz

Je nach Art ihrer Herstellung oder Behandlung können Organoide gentechnisch veränderte Organismen sein mit der Folge, dass das Gentechnikgesetz (GenTG) einschlägig ist.[82] Nach § 2 Abs. 1 GenTG gilt das Gesetz für „gentechnische Anlagen" (Nr. 1), „gentechnische Arbeiten" (Nr. 2), „Freisetzungen von gentechnisch veränderten Organismen" (GVO) (Nr. 3) und „das Inverkehrbringen von Produkten, die [...] [GVO] enthalten oder aus solchen bestehen" (Nr. 4). Allerdings gilt das GenTG nach seinem § 2 Abs. 3 nicht für die unmittelbare Anwendung von GVO am Menschen. Die Humangenetik ist vom Anwendungsbereich des GenTG ausgenommen. Daher fällt beispielsweise die somatische Gentherapie unter unmittelbarer Anwendung von GVO am Menschen nicht in den Anwendungsbereich des GenTG.[83] Das Gesetz erfasst allerdings die In-vitro-Teilschritte der Verfahren, die der unmittelbaren Anwendung von GVO am Menschen vor- oder nachgelagert sind.[84]

80 Vgl. Gerke et al., 2020b: 277. Die Erlaubnispflicht nach § 13 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 AMG erstreckt sich auf die berufs- oder gewerbsmäßige Herstellung von Arzneimitteln i. S. v. § 2 Abs. 1 und Abs. 2 Nr. 1 AMG und somit ebenfalls von ATMPs i. S. d. § 4 Abs. 9 AMG (i. V. m. Art. 2 Abs. 1 lit. a ATMP-VO). Die Erlaubnispflicht erstreckt sich auch auf die gewerbs- oder berufsmäßige Herstellung von ATMPs, die unter die Krankenhausausnahme nach § 4b AMG fallen (vgl. § 4b Abs. 1 S. 2 AMG [„die übrigen Vorschriften des Gesetzes (...) gelten entsprechend"] i. V. m. § 4b Abs. 1 S. 1 AMG). Auch Art. 3 Nr. 7 RL 2001/83/EG, der durch Art. 28 Nr. 2 ATMP-VO eingefügt und in § 4b AMG national umgesetzt wurde, sieht explizit das Erfordernis einer Herstellungserlaubnis vor.

81 Vgl. § 4b Abs. 1 S. 2 AMG; näher Wernscheid, 2020: 131 ff.; Gerke, 2020a: 2.7.2.

82 Vgl. Gerke, 2020a: 304 ff.

83 Fenger, 2018: § 2 GenTG Rn. 4.; Gerke, 2020a: 304.

84 Fenger, 2018: § 2 GenTG Rn. 5; Gerke, 2020a: 304.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

7.4.4 Ärztliches Berufsrecht

Das ärztliche Berufsrecht, konkret: das Satzungsrecht der Ärztekammern, enthält folgende Regelung:[85]

„Ärztinnen und Ärzte, die sich an einem Forschungsvorhaben beteiligen, bei dem in die psychische oder körperliche Integrität eines Menschen eingegriffen oder Körpermaterialien oder Daten verwendet werden, die sich einem bestimmten Menschen zuordnen lassen, müssen sicherstellen, dass vor der Durchführung des Forschungsvorhabens eine Beratung erfolgt, die auf die mit ihm verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen zielt und die von einer bei der zuständigen Ärztekammer gebildeten Ethik-Kommission oder von einer anderen, nach Landesrecht gebildeten unabhängigen und interdisziplinär besetzten Ethik-Kommission durchgeführt wird. Dasselbe gilt vor der Durchführung gesetzlich zugelassener Forschung mit vitalen menschlichen Gameten und lebendem embryonalen Gewebe."

Im Ergebnis unterliegt die Herstellung von Organoiden (abgesehen von den Vorschriften des AMG zu klinischen Prüfungen[86]) nur dann einer Bewertung durch eine Ethikkommission, wenn ein Arzt daran beteiligt ist und entweder lebendes embryonales Gewebe oder Körpermaterialien oder Daten verwendet werden, die sich einem bestimmten Menschen zuordnen lassen.

7.4.5 Tierschutzgesetz

Im Interesse der betroffenen lebenden Tiere enthält das Tierschutzgesetz (TierSchG) Regeln für die Durchführung eines Tierversuchs. Ein Tierversuch liegt in Abgrenzung zu anderen Maßnahmen dann vor, wenn das Verfahren noch nicht zur Praxisreife entwickelt ist und sein Versuchscharakter im Vordergrund steht.[87]

Tierversuche sind grundsätzlich genehmigungspflichtig (§ 8 TierSchG). Soweit sie rechtlich vorgeschrieben sind, etwa im Rahmen der Arzneimittelzulassung, sind sie lediglich anzeigepflichtig (§ 8a TierSchG). Die Genehmigung wird durch eine Behörde erteilt; zuvor muss eine interdisziplinär zusammengesetzte Kommission (in Anlehnung

85 Siehe stellvertretend für die Berufsordnungen der Landesärztekammern § 15 der Musterberufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte von 2018 unter: https://www.bundesaerztekammer.de/recht/berufsrecht/muster-berufsordnung-aerzte/ [31.3.2020].

86 Siehe Fn. 75.

87 Hirt et al., 2016: § 7 TierSchG Rdnr. 6; Deutscher Ethikrat, 2011: 47.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

an entsprechende medizinische Kommissionen häufig als „Ethikkommission“ bezeichnet) Stellung zu dem Tierversuch genommen haben (§ 15 TierSchG).[88]

§ 7 Abs. 2 S. 1 TierSchG definiert den Tierversuch als „Eingriffe oder Behandlungen zu Versuchszwecken
1. an Tieren, wenn sie mit Schmerzen, Leiden oder Schäden für diese Tiere verbunden sein können,
2. an Tieren, die dazu führen können, dass Tiere geboren werden oder schlüpfen, die Schmerzen, Leiden oder Schäden erleiden, oder
3. am Erbgut von Tieren, wenn sie mit Schmerzen, Leiden oder Schäden für die erbgutveränderten Tiere oder deren Trägertiere verbunden sein können.“

Geschützter Versuchsgegenstand ist bei § 7 Abs. 2 S. 1 Nr. 1 TierSchG nur das lebende geborene Tier.[89] § 7 Abs. 2 S. 1 Nr. 3 TierSchG schützt dagegen das Erbgut des Tieres, und zwar im Interesse des davon betroffenen (später) geborenen Tieres.[90] Erfasst sind daher anders als bei Nr. 1 auch Eingriffe an Eizellen und Embryonen. Die möglichen Folgen des Versuchs müssen aber für das erbgutveränderte oder das zur Austragung verwendete Tier drohen.[91]

Als Tierversuche gelten nach § 7 Abs. 2 S. 2 Nr. 2 TierSchG auch Eingriffe oder Behandlungen,
„2. durch die Organe oder Gewebe ganz oder teilweise entnommen werden, um zu wissenschaftlichen Zwecken[92]
a) die Organe oder Gewebe zu transplantieren,
b) Kulturen anzulegen oder
c) isolierte Organe, Gewebe oder Zellen zu untersuchen [...]“.

Gerade diese Bestimmungen können im Fall von Organoiden einschlägig sein.

88 Hirt et al., 2016: § 15 TierSchG Rdnr. 4.
89 Hirt et al., 2016: § 7 TierSchG Rdnr. 6.
90 Ebd.
91 Deutscher Ethikrat, 2011: 48.
92 Diese liegen dann vor, wenn es um einen Erkenntnisgewinn zu einem noch nicht hinreichend gelösten wissenschaftlichen Problem geht, siehe Hirt et al., 2016: § 7 TierSchG Rdnr. 11.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Tierversuche sind aus dem Blickwinkel des 3-R-Prinzips („Replace, Reduce, Refine", also „Vermeiden, Vermindern, Verbessern")[93] nach § 7 Abs. 1 S. 2 TierSchG „im Hinblick auf

a) die den Tieren zuzufügenden Schmerzen, Leiden und Schäden,
b) die Zahl der verwendeten Tiere,
c) die artspezifische Fähigkeit der verwendeten Tiere, unter den Versuchseinwirkungen zu leiden, auf das unerlässliche Maß zu beschränken" und

„die Tiere, die zur Verwendung in Tierversuchen bestimmt sind oder deren Gewebe oder Organe dazu bestimmt sind, zu wissenschaftlichen Zwecken verwendet zu werden, [sind] so zu halten, zu züchten und zu pflegen, dass sie nur in dem Umfang belastet werden, der für die Verwendung zu wissenschaftlichen Zwecken unerlässlich ist."
Tierversuche dürfen gemäß § 7a Abs. 1 TierSchG ferner nur durchgeführt werden, wenn sie zu einem gesetzlich näher bestimmten Zweck *unerlässlich* sind. Als zulässige Versuchszwecke gelten insbesondere

„1. Grundlagenforschung,
2. sonstige Forschung mit einem der folgenden Ziele:
a) Vorbeugung, Erkennung oder Behandlung von Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder körperlichen Beschwerden bei Menschen oder Tieren,
b) Erkennung oder Beeinflussung physiologischer Zustände oder Funktionen bei Menschen oder Tieren".

§ 7a Abs. 2 TierSchG konkretisiert die Unerlässlichkeit wie folgt: „Bei der Entscheidung, ob ein Tierversuch unerlässlich ist, sowie bei der Durchführung von Tierversuchen sind folgende Grundsätze zu beachten:

1. Der jeweilige Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ist zugrunde zu legen.
2. Es ist zu prüfen, ob der verfolgte Zweck nicht durch andere Methoden oder Verfahren erreicht werden kann.
3. Versuche an Wirbeltieren oder Kopffüßern dürfen nur durchgeführt werden, wenn die zu erwartenden Schmerzen, Leiden oder Schäden der Tiere im Hinblick auf den Versuchszweck ethisch vertretbar sind.

93 Siehe näher Lorz/Mezger, 2019: § 7 TierSchG Rdnr. 5.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

4. Schmerzen, Leiden oder Schäden dürfen den Tieren nur in dem Maße zugefügt werden, als es für den verfolgten Zweck unerlässlich ist; insbesondere dürfen sie nicht aus Gründen der Arbeits-, Zeit- oder Kostenersparnis zugefügt werden.
5. Versuche an Tieren, deren artspezifische Fähigkeit, unter den Versuchseinwirkungen zu leiden, stärker entwickelt ist, dürfen nur durchgeführt werden, soweit Tiere, deren derartige Fähigkeit weniger stark entwickelt ist, für den verfolgten Zweck nicht ausreichen."[94]

Tierversuche dürfen in der Zukunft also nicht mehr durchgeführt werden, wenn an ihrer Stelle einmal genau so gut Organoide z. B. für Toxizitätstests eingesetzt werden können.[95]

Finden die Versuche an Wirbeltieren statt, stellt § 7a Abs. 2 Nr. 3 TierSchG eine weitere Schranke auf. Versuche an Wirbeltieren dürfen nur durchgeführt werden, wenn die zu erwartenden Schmerzen, Leiden oder Schäden der Versuchstiere im Hinblick auf den Versuchszweck ethisch vertretbar sind. Es muss also eine Abwägung der Versuchsfolgen mit dem Versuchszweck stattfinden. Das Wohlergehen des Tieres wiegt umso schwerer, je geringer die Bedeutung des Versuchszwecks ist.[96]

7.5 Zusammenfassung und Ausblick

Das deutsche Recht enthält zu Organoiden keine speziellen Rechtsregeln.

Bezogen auf die Gewinnung der für die Herstellung notwendigen menschlichen Zellen und bezogen auf die Übertragung eines Organoids auf einen (anderen) Menschen bestehen jedoch in der Sache recht umfangreiche Vorschriften, die letztlich vor allem der Steuerung entsprechender Risiken für den Spender bzw. den Empfänger dienen.

Reine In-vitro-Versuche müssen nur dann von einer Ethikkommission bewertet werden, wenn dabei

1. ein Arzt einbezogen ist und
2. entweder lebendes embryonales Gewebe oder Körpermaterialien oder Daten verwendet werden, die sich einem bestimmten Menschen zuordnen lassen.

94 Näher Lorz/Mezger, 2019: § 7a TierSchG Rdnrn. 19 ff.

95 Für eine optimistische Einschätzung des Potenzials von Organoiden, Tierversuche künftig zu ersetzen, siehe das Interview mit Clevers, Kap. 2.2; für ethische Überlegungen zur Problematik siehe Schicktanz, Kap. 6.

96 Näher Hirt et al., 2016: § 7a TierSchG Rdnrn. 90 ff.; Deutscher Ethikrat, 2011: 48 f.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Sehr wenig ist der Fragenkreis Mensch-Tier-Verbindungen durchnormiert (siehe dazu auch Schicktanz, Kap. 6). Abgesehen von den rudimentären Vorschriften des § 7 ESchG, die nur selten im Fall von Organoiden einschlägig sein dürften, und abgesehen von den Vorschriften des Tierschutzgesetzes, die Tierversuche nur allgemein regeln, existieren keine einschlägigen Bestimmungen. Gerade bezüglich der Herstellung von Mensch-Tier-Organoiden[97] oder auch vollständiger Mischwesen (etwa durch Implantation menschlicher Organoide in Tiere oder umgekehrt durch Einfügung tierischer Organoide in menschliche Individuen) existiert eine Reihe von Anwendungsszenarien, die den Ruf nach weiteren Vorschriften haben laut werden lassen.[98] Zentral dürfte insbesondere die Forderung sein, dass entsprechende Forschung von einer Ethikkommission bewertet werden muss.[99]

7.6 Literaturverzeichnis

Akademie der Wissenschaften Schweiz (2009): Interspezies-Mischwesen. Aspekte des Tierschutzes. Unter http://www.tierethik.net/resources/609072076AltexethikSAMW.pdf [31.03.2020].

Antonov, K. (2006): Der rechtliche Rahmen der Zulässigkeit für Biobanken zu Forschungszwecken. Nomos, Baden-Baden.

Beck'scher Online-Kommentar zum BGB (01.05.2019), Bürgerliches Gesetzbuch, 50. Edition. Beck, München.

Boers, S. et al. (2016): Organoid biobanking: Identifying the ethics. In: EMBO reports 17(7): 938–941.

Breithaupt, J. (2012): Rechte an Körpersubstanzen und deren Auswirkung auf die Forschung mit abgetrennten Körpersubstanzen. Nomos, Baden-Baden.

Büchner, B. (2010): Körpersubstanzen als Forschungsmaterialien. Kovac, Hamburg.

Denker, H.-W. (2017): Embryonen, Embryoide, Gastruloide. In: Rothhaar, M. et al. (Hrsg.): Der manipulierbare Embryo. Mentis, Münster, 15-47.

Deutsch, E. (1992): Das Persönichkeitsrecht des Patienten. In: Archiv für die civilistische Praxis 192(3): 161–180.

Deutscher Ethikrat (2010): Humanbiobanken für die Forschung. Eigenverlag, Berlin.

Deutscher Ethikrat (2011): Mensch-Tier-Mischwesen in der Forschung. Eigenverlag, Berlin.

Faltus, T. (2016): Stammzellenreprogrammierung. Nomos, Baden-Baden.

Fenger, H. (2018): GenTG. In: Spickhoff, A. (Hrsg.): Medizinrecht. 3. Auflage. C. H. Beck, München.

97 Dazu etwa Munsie et al., 2017: 943 f.; Hostiuc et al., 2019: 120.

98 Siehe etwa Taupitz/Weschka, 2009; Akademie der Wissenschaften Schweiz, 2009; Deutscher Ethikrat, 2011.

99 Taupitz/Weschka, 2009: 455; Deutscher Ethikrat, 2011: 120; Munsie et al., 2017: 944.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Fink, S. (2005): Einwilligung und vertragliche Regelungen zur Entnahme von Körpersubstanzen, deren Aufbewahrung und Verwendung in Biobanken. Jur. Diss., Mannheim.
Förster, C. (2019): Kommentierung von § 823 BGB. In: Beck'scher Online-Kommentar zum BGB (01.05.2019), Bürgerliches Gesetzbuch, 50. Edition. Beck, München.
v. Freier, F. (2005): Getrennte Körperteile in der Forschung zwischen leiblicher Selbstverfügung und Gemeinbesitz. In: Medizinrecht 23: 321–328.

Gerke, S. et al. (2020): Die klinische Anwendung von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen. Springer, Berlin.
Gerke, S. (2020a): Die klinische Translation von hiPS-Zellen in Deutschland. In: Gerke et al. (Hrsg.): Die klinische Anwendung von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen. Springer, Berlin: 243-327.
Gerke, S. et al. (2020b): Eine rechtsvergleichende Analyse der klinischen Translation von hiPS-Zellen in Deutschland und Österreich. In: Gerke, S. et al. (Hrsg.): Die klinische Anwendung von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen. Springer, Berlin: 421-455.
Günther H.-L. (2014): Kommentierung zu § 6 und § 7 ESchG. In: Günther, H.-L. et al. (Hrsg.): Embryonenschutzgesetz. 2. Auflage. Kohlhammer, Stuttgart: C. II. § 6, § 7.
Günther, H.-L. et al. (2014): Embryonenschutzgesetz. Zweite Auflage. Kohlhammer, Stuttgart.

Halasz, C. (2004): Das Recht auf bio-materielle Selbstbestimmung. Springer, Berlin.
Hirt, A. et al. (2016): Tierschutzgesetz. Vahlen, München.
Hostiuc, S. et al. (2019): The moral status of cerebral organoids. In: Regenerative Therapy 10: 118–122, Online-Publikation 27.02.2019. DOI: 10.1016/j.reth.2019.02.003.

Kopetzki C. et al. (2020): Die klinische Translation von hiPS-Zellen in Österreich. In: Gerke, S. et al. (Hrsg.): Die klinische Anwendung von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen. Springer, Berlin: 329-420.
Krüger, M. et al. (2009): Allgemeine Vorschriften. In: Pühler, W. et al. (Hrsg.): Praxisleitfaden Gewebegesetz. Grundlagen, Anforderungen, Kommentierungen. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln: 62–73.

Lorz, A./Mezger, E. (2019): Tierschutzgesetz. 7. Auflage. Beck, München.

Müller-Terpitz, R. (2008): Der Schutz des pränatalen Lebens. Mohr Siebeck, Tübingen.
Munsie, M. et al. (2017): Ethical issues in human organoid and gastruloid research. In: Development 144: 942–945, Online-Publikation 14.03.2017. DOI: 10.1242/dev.14011.

Nationaler Ethikrat (2004): Biobanken für die Forschung. Eigenverlag, Berlin.

Ohly, A. (2003): Die Einwilligung des Spenders von Körpersubstanzen und ihre Bedeutung für die Patentierung biotechnologischer Erfindungen. In: Festschrift für Reimar König. Heymann, Köln: 417–433.

Paul-Ehrlich-Institut (2012): Arzneimittel für neuartige Therapien. Regulatorische Anforderungen und praktische Hinweise. Unter: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/beratung/innovationsbuero/broschuere-atmp.pdf?__blob=publicationFile&v=4 [31.03.2020].

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Prütting, H. (2018): Kommentierung zu § 12 BGB. In: Prütting, H. et al. (Hrsg.): Bürgerliches Gesetzbuch. 13. Auflage. Wolters Kluwer, Köln.

Roth, C. (2009): Eigentum an Körperteilen. Springer, Berlin.

Sass, H. M. (1989): Hirntod und Hirnleben. In: Sass, H. M. (Hrsg.): Medizin und Ethik. Reclam, Stuttgart: 160–183.

Schaub, R. (2018): Kommentierung zu § 823 BGB. In: Prütting, H. et al. (Hrsg.): Bürgerliches Gesetzbuch. 13. Auflage. Wolters Kluwer, Köln.

Schreiber, M. (2019): Die medizinische Forschung mit abgetrennten Körpersubstanzen Minderjähriger. Lit, Münster.

Schröder, M./Taupitz, J. (1991): Menschliches Blut: Verwendbar nach Belieben des Arztes? Enke, Stuttgart.

Simon, J. et al. (2006): Biomaterialbanken. MWV, Berlin.

Söns, U. (2008): Biobanken im Spannungsfeld von Persönlichkeitsrecht und Forschungsfreiheit. Kovac, Hamburg.

Sprau, H. (2020): Kommentierung von § 823 BGB. In: Palandt, O. (Hrsg.): Bürgerliches Gesetzbuch. 79. Auflage. Beck, München.

Stein, R. (2019): Scientists Create A Device That Can Mass-Produce Human Embryoids. In: NPR, Online Publikation 11.09.2019. Unter: https://www.npr.org/sections/health-shots/2019/09/11/757072996/scientists-create-a-device-that-can-mass-produce-synthetic-human-embryos [31.03.2020].

Taupitz, J. (1991): Wem gebührt der Schatz im menschlichen Körper? In: Archiv für die civilistische Praxis 191(3): 201–246.

Taupitz, J. (2001): Der rechtliche Rahmen des Klonens zu therapeutischen Zwecken. In: Neue Juristische Wochenschrift (47): 3433–3440.

Taupitz, J. (2009): Bindungswirkung von Standards im Gesundheitswesen. In: Möllers, T. (Hrsg.): Geltung und Faktizität von Standards. Nomos, Baden-Baden: 63–106.

Taupitz, J. (2014): Kommentierung zu § 8 ESchG. In: Günther, H.-L. et al. (Hrsg.): Embryonenschutzgesetz. Zweite Auflage. Kohlhammer, Stuttgart: C. II. § 8.

Taupitz, J. (2017): Der Verkauf von Restblut an die Medizinprodukteindustrie. In: Medizinrecht, 35: 353–361, Online-Publikation 15.05.2017. DOI: 10.1007/s00350-017-4595-z.

Taupitz, J./Schreiber, M. (2016): Biobanken – zwischen Forschungs- und Spenderinteressen. In: Bundesgesundheitsblatt (59): 304–310.

Taupitz, J./Weschka, M. (2009): CHIMBRIDS. Chimeras and Hybrids in comparativ European and international research. Springer, Berlin.

Wernscheid, V. (2012): Tissue Engineering. Rechtliche Grenzen und Voraussetzungen. Universitätsverlag, Göttingen.

Wicklein, M. (2007): Biobanken zwischen Wissenschaftsfreiheit, Eigentumsrecht und Persönlichkeitsschutz. Tectum, Marburg.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (2003): Die (Weiter-)Verwendung von menschlichen Körpermaterialien für Zwecke medizinischer Forschung. Unter: https://www.zentrale-ethikkommission.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Zeko/Koerpermat-1.pdf [31.03.2020].

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Fruzsina Molnár-Gábor

8. Organoide: ein Fall für den Datenschutz?[1]

8.1 Umriss der aktuellen medizinischen Bedeutung

Organoide sind dreidimensionale organähnliche Mikrostrukturen, welche aus verschiedenen Stammzellen in vitro hergestellt werden (Bartfeld/Clevers, 2018: 91; siehe auch Einleitung, Kap. 2.1). Die biologische Einordnung dieser künstlichen Zellgebilde ist an die körperliche Funktionalität des nachmodellierten Organs angelehnt (siehe auch Fagan, Kap. 4 für eine differenzierte Diskussion der wissenschaftlichen Modellfunktion von Organoiden).[2] Sie eignen sich dazu, gewebespezifische Eigenschaften und zelluläre Kommunikationsprozesse nachzuvollziehen und ermöglichen ihr unmittelbares Studium.[3] Des Weiteren können sie helfen, krankheitsspezifische Mechanismen oder Genmutationen, die Fehlbildungen oder Funktionsstörungen verursachen, nachzubilden sowie spezifische Behandlungen an ihnen zu testen. Organoide können auch mittels verschiedener Technologien wie der Genomeditierung (CRISPR/Cas) modifiziert werden, um den Effekt einer spezifischen Mutation zu untersuchen oder die Mutation eines bestimmten Patienten zu reparieren (siehe auch Teriyapirom/Batista-Rocha/Koo, Kap. 3.3).[4] Bei der Erforschung von Infektionskrankheiten helfen sie, die menschliche Pathologie nachzuvollziehen. Auch für Arzneimitteltests sind sie vielver-

---

1 Die Autorin bedankt sich bei Frau Lisa Kaldowski, wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Heidelberger Akademie der Wissenschaften, für die hilfreichen Diskussionen zum Beitrag sowie für die Bearbeitung der Fußnoten.

2 Neben neuronalen Organoiden werden u. a. auch Nieren, Leber oder Atemwegsorgane durch solche Gebilde dargestellt (Rowe/Daley, 2019: 380; Lancaster/Knoblich, 2014: 1247125).

3 Im Differenzierungsprozess ahmen sie die Zellgruppierung, räumliche Ausdifferenzierung und Funktion der Zelltypen in den Organen nach. Anschließend zeigen sie vergleichbare Reaktionen wie die Lebendorgane, sind aber an die Blutversorgung des (menschlichen) Körpers nicht angeschlossen und besitzen keine volle Funktionsfähigkeit (Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften, 2020; Europäisches Patentamt, 2020; Rossen et al., 2020: 101052; Lancaster/Knoblich, 2014: 1247125, 283; Sachs et al., 2019: e100300).

4 Zu diesen Verwendungsmöglichkeiten vergleiche: Artegiani et al., 2020: 321 ff.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

sprechende Modelle und könnten sogar helfen, Tierversuche zu reduzieren (Mörl, 2019: 62 ff.; Europäisches Patentamt, 2020; Lancaster/Knoblich, 2014: 1247125–7; siehe auch Interview mit Clevers, Kap. 2.2, für eine optimistische Einschätzung dessen). Aktuell erweisen sich Organoide bei der Bekämpfung von SARS-COVID-19 als hilfreich, insofern sie bei der Erforschung von Medikamenten für die Modellierung bestimmter Krankheitsabläufe herangezogen werden können (Max-Planck-Gesellschaft, 2020). In diesem Zusammenhang können Biobanken menschlicher Organoide dazu beitragen, die angewandte Forschung auszubauen und zu beschleunigen (van de Wetering et al., 2015: 933 ff.; Boers et al., 2016: 940). In Form von Organoiden können die entsprechenden Zellen von Patienten zunächst vermehrt, danach eingefroren und wieder aufgetaut und damit langfristig im Labor gelagert werden, um beispielsweise Toxizitäts- und Medikamentenstudien patientengruppenspezifisch durchzuführen (Sachs et al., 2019: e100300). Darüber hinaus könnten Organoide zukünftig in der regenerativen Medizin die Basis für transplantierbares Gewebe bilden.[5]

Zurzeit werden Organoide in der Krebsforschung besonders intensiv verwendet, denn auch von Patienten stammende Gewebetumoren können als Modell für (Tumor-)Organoide etabliert werden (Ubink et al., 2019: 1410 ff.; siehe auch Kretzschmar, Kap. 3.4). Diese patientenspezifischen Organoide („patient-derived organoid", PDO) gleichen in ihren genetischen Merkmalen den Patienten(-tumoren), von denen ihr Ursprungsmaterial stammt (Ubink et al., 2019: 1410 ff.; Amato et al., 2020: 835; Boers, 2019: 133). Ihre Genauigkeit für die Vorhersage des Behandlungserfolgs und des Nichterfolgs ist sehr hoch (Wolf, 2020). Somit kann jedes PDO als eine Art kleiner „Patientenversuch" angesehen werden (Bartfeld/Clevers, 2018: 91). Für die medizinische Forschung und die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden – die Etablierung neuartiger Krebsmedikamente inbegriffen – ist es von größter Bedeutung, dass Organoide unter Berücksichtigung spezifischer genetischer und genomischer Merkmale generiert werden können und diese im Labor bei den Untersuchungen mitberücksichtigt werden können.[6] Künftig könnten sie dazu beitragen, den Patienten individualisierte und stra-

5 Sie können aus kleinen Mengen von Spenderzellen gezüchtet, in vitro vermehrt und differenziert werden und autologe (vom Patienten selbst stammende) Zellen oder autologes Gewebe für Transplantationen liefern. In den autologen Organoidtransplantationen könnten krankheitsauslösende Mutationen – wie bereits oben geschildert – mithilfe verschiedener gentechnischer Methoden in vitro korrigiert werden, bevor die Organoide transplantiert werden (Lancaster/Knoblich, 2014: 1247125–7 f.; Boers et al., 2019: 132).

6 Zudem gewährleistet ihr kurzer Produktionszyklus eine gute Versorgung während der Arzneimittelprüfung (Kim et al., 2019: 7).

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

tifizierte, somit für sie am besten geeignete Behandlungen zu ermöglichen, und könnten damit zu einem wichtigen Baustein in der personalisierten Medizin werden.[7]

Diese medizinische Bedeutung von Organoiden als spezifischer Modellgegenstand deutet auf die Wichtigkeit ihrer Erfassung als besondere Daten- und Informationsquellen hin, die durch Überschneidungen vor allem in ihrer genetischen Ausstattung mit der des Patientenmaterials nahegelegt wird und die ihre Bedeutung für die translationale Medizin und ihrer Lagerung für längere Zeiträume in Biobanken untermauert (Maher et al., 2019: 242 f.). Aus diesem Grund werden Organoide in dem vorliegenden Kapitel aus einer datenschutzrechtlichen Perspektive analysiert (für die Darstellung der deutschen Rechtslage im Allgemeinen siehe Taupitz, Kap. 7).

Die leitenden Fragestellungen in diesem Beitrag sind, ob und inwiefern datenschutzrechtliche Herausforderungen bezüglich eines Arbeitens mit Organoiden im Behandlungskontext sowie bezüglich einer (Weiter-)Verwendung für Forschungszwecke entstehen. An erster Stelle wird den Bedingungen für den Einschluss von Teilnehmern in Forschungskontexte und im Kontext klinischer Studien nachgegangen. Im Zusammenhang mit der Einbeziehung von Teilnehmern und der Entnahme ihrer Stammzellen aus Gewebeproben sowie mit ihrer Verarbeitung für datengeleitete Untersuchungen an Organoiden kommt der informierten Einwilligung eine zentrale Rolle zu. Nicht zuletzt erfordern Organoidbiobanken die Entwicklung spezifischer Verfahren zur Einwilligung, die dem breiten Spektrum von Weiterverwendungszwecken gerecht werden. Der Aufbau von Organoidbiobanken kann als ein Ansatz betrachtet werden, der sich von der mittlerweile herrschenden Herangehensweise in der digitalisierten Medizin unterscheidet: Der Patient wird nicht außerhalb der Klinik und in seinem Alltagskontext mithilfe verschiedener Technologien untersucht und beobachtet, wie es in der Telematik und bei selbstgesteuerten Gesundheits-Apps der Fall ist und das aus dem Patienten eine „wandernde", sozusagen bewegliche, Datenbank macht. Stattdessen werden einzelne Organe oder deren Störungen im Labor modelliert und dort im notwendigen Umfang abgebildet und untersucht, um die Ergebnisse danach ggf. in die Therapie und weitere Forschung einzubinden.

Für die oben genannten Fragestellungen wird die noch vergleichsweise junge Anwendungspraxis einschlägiger, unmittelbar geltender unionsrechtlicher Bestimmungen der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) und die Umsetzung der Verordnung

7 Zu den Einschränkungen, auch bzgl. Abweichungen vom Originaltumor siehe Pitzschke (2017).

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

in Deutschland durch das Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) herangezogen.[8] Zum Schluss wird die grundlegende Herangehensweise an die Stellung des Patienten bei einer Verarbeitung von Organoiden in Biobanken skizziert.

8.2 Drei Szenarien aus der Perspektive des Datenschutzrechts

Es sind grundsätzlich drei datenschutzrechtlich bedeutende Szenarien vorstellbar, die bei einer Arbeit an Organoiden Bedeutung erlangen können:

Das erste Szenario deckt den Fall ab, bei dem es zur Forschung an Organoiden aufgrund eines Behandlungsverhältnisses kommt. Dabei wird das Organoid im Rahmen einer Diagnose und Behandlung entwickelt. Zur Behandlung kommt ein Forschungsprojekt hinzu, im Rahmen dessen Patientendaten und sensible Daten, die aus dem Organoid und während seiner Untersuchung gewonnenen wurden, über den Behandlungskontext hinaus weiterverwendet werden. Wie kann diese Sekundärnutzung legitimiert werden?

Das zweite Szenario stellt einen Sachverhalt dar, in dem es allein um die Forschung an Organoiden geht. Im Anschluss an das primäre Forschungsvorhaben soll ein weiteres, sekundäres Forschungsvorhaben mit den gewonnenen Daten realisiert werden, das sich in seinen Zwecken vom ursprünglichen Vorhaben unterscheidet. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung für die primären Forschungszwecke war das zweite Vorhaben noch nicht (vollständig) absehbar. Kann die ursprüngliche Einwilligung das zweite Vorhaben legitimieren?

Das dritte Szenario betrifft Organoidbiobanken, aus denen Organoide bzw. aus ihnen gewonnenen Daten für verschiedene Forschungszwecke zur Verfügung gestellt werden. Was gilt es zu beachten bei den Einwilligungen in der Biobankenforschung?

---

8 In der medizinischen Forschung werden in der Regel länderübergreifende Vorhaben angestrebt. Um für eine einheitliche Regelung zu sorgen, wird seit Längerem eine Lösung auf Bundesebene, häufig ausgehend von dem Bundesdatenschutzgesetz (BDSG), angeregt (vgl. statt vieler Krawczak/Weichert, 2017). Hierdurch soll die Forschungsinteraktion innerhalb von Deutschland aber auch nach außen erleichtert werden. Im vorliegenden Beitrag liegt der Schwerpunkt der Darstellung daher auf den Vorgaben der DSGVO und des BDSG, Regelungsbeispiele aus wenigen Ländern werden nur exemplarisch erwähnt, um ihre Relevanz für die Forschung zu verdeutlichen. Für die unterschiedlichen Anwendungsbereiche der Landeskrankenhausgesetze, Landesdatenschutzgesetze und des Bundesdatenschutzgesetzes für Forschungsvorhaben siehe statt vieler: Kühling/Buchner/Weichert DS-GVO Art. 9 Rn. 168–180.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

8.2.1 Organoide aus der Behandlung in die Forschung

a) Die Rechtsgrundlage der Datenverarbeitung im Behandlungskontext

Wenn Organoide zunächst im Behandlungskontext im Rahmen einer Beziehung zwischen Patient und Arzt gebildet und verwendet werden, ist für die hierfür notwendige Verarbeitung personenbezogener Daten die Rechtsgrundlage gemäß Art. 6 Abs. 1 DSGVO, für die Verarbeitung sensibler Daten gemäß Art. 6 Abs. 1 i. V. m. Art. 9 Abs. 2 DSGVO einschlägig.[9] In der Regel werden für die Erstellung von Organoiden personenbezogene Daten in Form von Patientendaten benötigt – das Organoid selbst ist aber auch Träger sensibler Daten wie z. B. genetischer Daten. Um die Ergebnisse aus der Untersuchung des jeweiligen Organoids ggf. in die Patientenbehandlung zurückzuführen, soll ihre Zuordnung zum betroffenen Patienten ermöglicht werden, d. h. für die (Re-)Identifizierbarkeit anhand der einschlägigen Daten gesorgt werden. In einem solchen Fall wird die Verarbeitung nach Art. 9 Abs. 2 lit. h) i. V. m. mit Art. 6 Abs. 1 lit. b) DSGVO möglich. In diesem Kontext stellt der Behandlungsvertrag die Rechtsgrundlage dar und es wird vom Verbot der Verarbeitung besonderer Kategorien personenbezogener Daten zugunsten der Ausnahme für die medizinische Diagnostik sowie die Versorgung und Behandlung im Gesundheitsbereich abgewichen. Diese Ausnahme wurde im nationalen Recht in § 22 Abs. 1 Nr. 1 lit. b), Abs. 2 BDSG verankert.[10] Als Rechtsgrundlage für die Verarbeitung besonderer Kategorien von Datensätzen, die für die Bildung und das Arbeiten mit Organoiden notwendig sind und ggf. für die im engen Sinne verstandene Datenverarbeitung für den Behandlungskontext nicht erhoben wurden, kann auf die ausdrückliche Einwilligung des Betroffenen nach Art. 9 Abs. 2 lit. a) i. V. m. Art. 6 Abs. 1 lit. a) DSGVO abgestellt werden (Arning, 2018: Rn. 179 ff.).

Die Ergebnisse von Medikamententests, die auf körpereigenen Zellen der Patienten basieren und in deren Medikationsplan mitberücksichtigt werden sollten, könnten beispielsweise auch für die elektronische Patientenakte (ePA) Bedeutung erlangen. Das Patientendaten-Schutz-Gesetz, das sich im laufenden Gesetzgebungsverfahren befindet und mit dem die neue ePA eingeführt werden soll, sieht nach § 341 Abs. 2 lit. b)

9 Es geht also um eine herkömmliche Behandlung und daher gerade nicht um eine Datenverarbeitung in einer Notfallsituation, bei der die Ausnahme vom Verbot der Verarbeitung sensibler Daten im Schutz lebenswichtiger Interessen der Betroffenen zu finden wäre, Art. 9 Abs. 2 lit. c) DSGVO.

10 Auf Landesebene sind die Krankenhausgesetze sowie Universitätsklinika-Gesetze zu beachten, beispielsweise § 45 Abs. 1 Nr. 1 LKHG (BW); § 27 Abs. 2 LKHG (Bayern); § 24 Abs. 4 Nr. 1 LKHG (Berlin); Art. 15 Abs. 2 BayUniKlinG verweist auf § 27 LKHG (Bayern).

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

SGB V n. F. vor, dass zu den Daten, die auf der ePA gespeichert werden können, u. a. auch der elektronische Medikationsplan hinzukommt.[11]

b) *Aus dem Behandlungskontext in die wissenschaftliche Forschung*

Art. 5 Abs. 1 lit. b) DSGVO besagt, dass Daten im Allgemeinen nicht für Zwecke weiterverarbeitet werden dürfen, die nicht mit den Zwecken vereinbar sind, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung vorgesehen und den Betroffenen mitgeteilt wurden. Es wird aber darauf hingewiesen, dass die Weiterverarbeitung u. a. für wissenschaftliche Forschungszwecke nicht als unvereinbar mit dem ursprünglichen Zweck zu betrachten ist, wenn geeignete Schutzvorkehrungen gemäß Art. 89 Abs. 1 DSGVO getroffen werden. Grundsätzlich könnten demnach die Daten, die für die Erstellung eines Organoids – bzw. daraus gewonnen wurden –, das während der Diagnose, Behandlung und Therapie erstellt wurde, ohne Hinzuziehung einer weiteren Rechtsgrundlage für Forschungszwecke verwendet werden. Allerdings ist die Auslegung dieser Regelung nach Art. 5 Abs. 1 lit. b) 2. HS DSGVO umstritten. Kernpunkt des Streits ist, dass bei der schematischen Betrachtung die Interessen und Vertraulichkeitserwartungen der Betroffenen außen vor bleiben, was insbesondere unter Beachtung von Art. 7, 8 der Charta der Grundrechte der Europäischen Union problematisch sei (Schanz/Wolff, 2017: Rn. 1352). Auf jeden Fall ist die Privilegierung eng auszulegen und gilt nicht für fingiert-kompatible Zwecke.[12] Dies bedeutet, dass die Fiktion nur zu dem Zweck greift, dass eine Verarbeitung zu nicht-kompatiblen Zwecken verboten ist. Die im Erwägungsgrund 50 DSGVO formulierte Folgerung, dass für zweckverträgliche Zweckände-

11 Gemäß § 358 Abs. 6 Nr. 2 SGB V n. F. ist die Nutzung des elektronischen Medikationsplans ebenso wie die Nutzung der ePA freiwillig. Ob ein Medikationsplan erstellt wird, ist davon abhängig, ob der Patient von seinem Anspruch aus § 31a SGB V Gebrauch macht, inhaltlich fällt der Medikationsplan in den Verantwortungsbereich des Arztes. Zugriffsberechtigte Leistungserbringer und andere zugriffsberechtigte Personen dürfen grundsätzlich auf personenbezogene Daten, insbesondere Gesundheitsdaten der Versicherten auf der ePA nach § 339 Abs. 1 SGB V n. F. zugreifen, soweit die Versicherten hierzu ihre vorherige Einwilligung durch zuvor erfolgte technische Zugriffsfreigabe erteilt haben. Nach § 359 Abs. 2 SGB V n. F. ist der Zugriff auf den elektronischen Medikationsplan nach § 334 Abs. 1 Nr. 4 SGB V n. F. abweichend von § 339 Abs. 1 SGB V n. F. ohne eine technische Zugriffsfreigabe der Versicherten zulässig, wenn die Versicherten auf das Erfordernis einer technischen Zugriffsfreigabe verzichtet haben und der Zugriff mit Einwilligung der Versicherten erfolgt (Bundesgesundheitsministerium, 2020). Vgl. die Stellungnahme des Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informaationsfreiheit (BfDI) zu Folgen der Gesetzgebung des PDSG (BfDI, 2020).

12 Id. Rn. 413. Vgl. auch Erwgr. 50 DSGVO.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

rungen keine neue Rechtfertigung erforderlich ist, gilt nur für tatsächlich kompatible Zwecke.

Für die fingierten kompatiblen Zwecke der Forschung bleibt es überwiegender Ansicht nach bei dem Grundsatz, dass jede Verarbeitung einer Rechtsgrundlage bedarf, Art. 6 Abs. 1 DSGVO. Auch die Kompatibilitätsprüfung des Art. 6 Abs. 4 DSGVO ersetzt nicht die notwendige Rechtsgrundlage für eine Datenverarbeitung mit einem geänderten Zweck (Kühling/Buchner/Buchner/Petri DS-GVO Art. 6 Rn. 181 ff.).

Zwar stellt Art. 9 Abs. 1 DSGVO fest, dass die Verarbeitung von Gesundheitsdaten oder genetischen Daten generell verboten ist, erlaubt jedoch Art. 9 Abs. 2 DSGVO hiervon in den genannten Fällen abzuweichen. Zu den Abweichungsmöglichkeiten zählt auch Art. 9 Abs. 2 lit. a) DSGVO, welcher eine Ausnahme vom Verarbeitungsverbot vorsieht, wenn die betroffene Person ausdrücklich eingewilligt hat. Gemäß dem Kernprinzip der informationellen Selbstbestimmung hat diese Legitimation der Forschung durch die Einwilligung Vorrang vor anderen Erlaubnistatbeständen (vgl. Art. 8 Abs. 2 GRCh, Art. 5 Abs. 1, Art. 6 Abs. 1, Art. 9 Abs. 2 DSGVO). Eine (Weiter-)Verarbeitung zu Forschungszwecken ist auf Basis einer ausdrücklichen Einwilligung nach Art. 9 Abs. 2 lit. a) DSGVO zulässig und bewirkt, dass weitere Erlaubnistatbestände aus dem Unionsrecht oder dem Recht der Mitgliedstaaten nicht eingreifen.[13] Vorgaben für die Rechtmäßigkeit ergeben sich aus Art. 9 Abs. 2 lit. a) und Art. 6 Abs. 1 lit. a) i. V. m. Art. 7 DSGVO. Allerdings ist es zum Zeitpunkt der Information der Patientinnen und Patienten über das Vorhaben nicht immer einfach, die Forschungsziele so zu definieren, dass die Maßstäbe einer ausdrücklichen Einwilligung erfüllt werden können (s. dazu unten Abschnitt 8.2.2). Eine weitere Möglichkeit, vom Verbot abzuweichen, bietet die rechtliche Privilegierung der Forschung auf nationaler sowie auf unionaler Ebene durch Rechtsvorschriften, die die (Weiter-)Verarbeitung von diesen Daten zu Zwecken der Forschung erlauben (gemäß Art. 9 Abs. 2 lit. j) DSGVO). Zur Begleitung dieser Forschungsvorhaben müssen gemäß Art. 89 Abs. 1 DSGVO geeignete Garantien für die Rechte und Freiheiten der betroffenen Personen implementiert werden, die auch sicherstellen, dass technische und organisatorische Maßnahmen bestehen, mit denen die Achtung der Datenschutzprinzipien wie die der Datenminimierung gewährleistet wird. Demnach sollen nur die Daten verwendet werden, die für die Erreichung der For-

13 Deutschland hat die Möglichkeit, die Legitimation der Verarbeitung sensibler Daten aufgrund einer expliziten Einwilligung einzuschränken wie durch Art. 9 Abs. 2 lit. a) DSGVO eröffnet, nicht genutzt (vgl. Krawczak/Weichert, 2017).

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

schungsziele notwendig sind. Dies kann beispielsweise durch datenschutzfreundliche Voreinstellungen gewährleistet werden.[14]

Bei der Verarbeitung medizinischer und gesundheitsbezogener Daten zu Forschungszwecken ist in Deutschland auf Bundesebene § 27 BDSG anzuwenden. § 27 BDSG setzt die Öffnungsklausel nach Art. 9 Abs. 2 lit. j) DSGVO um und sieht eine Privilegierung der Datenverarbeitung für die Zwecke der wissenschaftlichen Forschung vor. Durch diese Regelung wird die Möglichkeit auf Bundesebene geschaffen, die Datenkomplexe, die für eine Forschung mit Organoiden notwendig sind und ggf. bereits im Behandlungskontext gesammelt und erstellt bzw. abgeleitet wurden, auch ohne Einwilligung zu nutzen. Voraussetzung dafür ist, dass die Verarbeitung für die im öffentlichen Interesse liegenden wissenschaftlichen Zwecke erforderlich ist. Mithin müssen die zu verarbeitenden Daten objektiv dem Zweck angemessen und erheblich sowie auf das für die Zwecke der Verarbeitung notwendige Maß beschränkt sein.[15] Bei der Heranziehung einer forschungspriviligierenden Rechtsgrundlage müssen die landesrechtlichen Regelungen soweit einschlägig beachtet werden. Neben anderen Vorgaben unterscheiden diese am häufigsten zwischen krankenhausinterner und -externer Forschung bei der Ausgestaltung der anzuwendenden Regelungen.[16] Auch bei der Übermittlung der Daten für Forschungszwecke können Krankenhausinteressen eine Rolle spielen. Bereits im Rahmen der Abwägung in § 27 BDSG könnte jedoch berücksichtigt werden, wo die Verarbeitung erfolgt und welchen Nutzen der Patient selbst daraus – in Verbindung mit der externen oder internen Eigenschaft der Durchführung der Forschung – ziehen kann.

Um die Patientendaten für Forschungszwecke weiterverarbeiten zu können, müssen nach § 27 Abs. 1, Abs. 3 BDSG i. V. m. Art. 89 Abs. 1 DSGVO gewisse Mindestanforde-

14 EDPB, Guidelines 4/2019 on Article 25 Data Protection by Design and by Default, January 2020.

15 Moos et al. (2018): Kap. 5, Rn. 107.

16 Die Landesgesetze tragen zur Klärung der Rechtslage bei: Beispielhaft kann § 46 Abs. 1 Nr. 2a Landeskrankenhausgesetz Baden-Württemberg – LKGH (BW) herangezogen werden, demnach krankenhausinterne Forschungsprojekte Gesundheitsdaten ohne gesonderte Einwilligung verarbeiten dürfen. § 13, 25 Abs. 1 Landesdatenschutzgesetz Baden-Württemberg LDSG (BW) enthält eine vergleichbare Privilegierung der Forschung wie in § 27 BDSG. Ebenso kann § 25 Abs. 1 Landeskrankenhausgesetz Berlin – LKHG (Berlin) als Beispiel herangezogen werden: Für die krankenhausinterne Forschung ist in vielen Fällen eine Einwilligung nicht erforderlich, doch die Daten müssen gemäß Abs. 2 mindestens pseudonymisiert werden. Auch § 17 Landeskrankenhausgesetz Berlin – LDSG (Berlin) enthält eine vergleichbare Privilegierung wie § 27 BDSG. Im Gegensatz zu der Regelung der Weiterverarbeitung von Patientendaten für Forschungszwecke beinhalten die meisten Landeskrankenhausgesetze keine Erlaubnis zur Erhebung von Patientendaten für Forschungszwecke, § 25 LKHG Berlin stellt beispielsweise eine Ausnahme dar.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

rungen an ihren Schutz erfüllt werden. Die gleichen Anforderungen gelten für Art. 9 Abs. 2 lit. j) DSGVO. Mit § 27 Abs. 3 BDSG und den relevanten Regelungen im Landesrecht wurde in Deutschland ebenfalls eine an die DSGVO angelehnte Garantie eingeführt. Da die berechtigten Interessen der betroffenen Person regelmäßig – insbesondere in der translationalen Medizin – gegen eine anonymisierte Datenverarbeitung sprechen werden, wird es im Falle der Organoidforschung auf eine pseudonymisierte Verarbeitung hinauslaufen, die Auflösung des Pseudonyms wird in der Regel dann erlaubt, wenn die Forschungszwecke dies erforderlich machen.

Des Weiteren soll angemerkt werden, dass §§ 303d, e SGB V die Einrichtung eines Forschungsdatenzentrums vorsieht. Das Forschungsdatenzentrum fördert u. a. die Entwicklung und das Zusammenfügen bestimmter Daten nach § 303b Abs. 1 SGB V von Versicherten wie Alter und Geschlecht, aber auch Vitalstatus und Angaben zum Sterbedatum. Dies kann auch für Forschungsvorhaben mit Organoiden, insbesondere für Vorhaben mit stratifiziertem Ansatz oder für Kohortenstudien zur Medikamenten- und Behandlungsverträglichkeit Bedeutung erlangen. Nach § 303e SGB V gewährt das Forschungsdatenzentrum den genannten Einrichtungen, darunter Krankenkassen und Hochschulen, auf Antrag Zugang zu den Daten. Zudem sollten Versicherte gemäß § 363 SGB V n. F. ab 2023 die Möglichkeit haben, die in der ePA abgelegten Daten freiwillig pseudonymisiert und verschlüsselt der medizinischen Forschung zur Verfügung zu stellen, wofür eine ausdrückliche Einwilligung gemäß Art. 6 Abs. 1 lit. a) i. V. m. Art. 9 Abs. 2 lit. a) DSGVO erforderlich sein wird.[17]

17 § 342 Abs. 2 Nr. 4 SGB V n. F.: Patienten können zu Forschungszwecken Zugang zu ihren Daten gewähren, sie willigen ein, dass die Daten nach § 363 SGB V n. F. verarbeitet werden. Für die Festlegungen diesbezüglich der Gesellschaft für Telematik vgl. § 354 Abs. 2 Nr. 5 SGB V n. F. § 363 SGB V n. F. enthält die ausführlichen Regelungen zur Freigabe der Daten zur Verarbeitung zu wissenschaftlichen Forschungszwecken. Der Gesetzesentwurf stellt hierzu fest: „Behandlungsdaten können nur dann in der elektronischen Patientenakte gespeichert werden, soweit andere Rechtsvorschriften nicht entgegenstehen. Dadurch wird sichergestellt, dass der Anwendungsbereich anderer Rechtsvorschriften gewahrt wird. Beispielsweise enthält § 11 des Gendiagnostikgesetzes – GenDG Regelungen über die Mitteilung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen, insbesondere damit die betroffene Person nur im Arzt-Patienten-Verhältnis mit den Ergebnissen genetischer Untersuchungen und Analysen konfrontiert wird.“ Zwar ist das GenDG für die Verarbeitung genetischer Daten zu Forschungszwecken nicht anwendbar, aber wenn die genetischen Daten aus einem Behandlungskontext stammen, können sie nur dann in die ePA eingespeist werden, wenn der Patient sein Recht auf Nichtwissen nicht geltend gemacht hat.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

c) *Klinische Studien und wissenschaftliche Forschung*

Die EU-Verordnung über klinische Prüfungen (Clinical Trials Regulation, CTR)[18] und die DSGVO gelten sowohl für klinische Studien als auch für die Weiterverarbeitung der Daten für die wissenschaftliche Forschung; wobei die CTR erst Ende 2021 in Kraft treten soll. Das Zusammenspiel der beiden Verordnungen kann für den Fall relevant sein, dass Organoide im Rahmen klinischer Studien entwickelt und verwendet werden.[19]

Während des gesamten Verlaufs einer klinischen Studie können zwei Hauptarten der Datenverarbeitung unterschieden werden, die Verarbeitung im Rahmen von Forschungsaktivitäten sowie die Verarbeitung für Zuverlässigkeits- und Sicherheitszwecke; zu Letzteren gehören beispielsweise die Durchführung der Sicherheitsberichterstattung und die Archivierung der Dokumentation. In seiner Stellungnahme 3/2019 vertritt der Europäische Datenschutzausschuss (EDPB) die Auffassung, dass die Verarbeitung zu Zuverlässigkeits- und Sicherheitszwecken in den Anwendungsbereich von Art. 6 Abs. 1 lit. c) DSGVO fällt, d. h. auf einer rechtlichen Verpflichtung beruht, und die Daten gemäß der Ausnahme nach Art. 9 Abs. 2 lit. i) DSGVO verarbeitet werden können,[20] d. h. bei Vorliegen eines öffentlichen Interesses im Bereich der öffentlichen Gesundheit. Voraussetzung ist, dass die Pflicht der Datenverarbeitung für diese Zwecke per Gesetz vorgeschrieben wird, und das Gesetz muss bestimmte Voraussetzungen erfüllen.[21] Für diese Tätigkeiten im Rahmen einer klinischen Studie mit Organoiden ist somit keine Einwilligung in die Datenverarbeitung erforderlich (Bischoff, 2019: 270 f.); die Tätigkeiten sind notwendig, um die rechtlichen Verpflichtungen einzuhalten, denen der Sponsor oder der klinische Prüfer unterliegen.

Hinsichtlich der Verarbeitung, die ausschließlich Forschungsaktivitäten dient, schlägt der EDPB drei alternative Rechtsgrundlagen vor:

1. Eine im öffentlichen Interesse durchgeführte Aufgabe gemäß Art. 6 Abs. 1 lit. e) i. V. m. Art. 9 Abs. 2 lit. i) DSGVO, d. h. im öffentlichen Interesse im Bereich der öf-

18 Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.04.2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG, OJ L 158, 27.05.2014: 1–76. Zur Definition der klinischen Studie vgl. Art. 2 Nr. 1 CTR. Zur Definition der klinischen Prüfung nach Art. 40 AMG vgl. Listl-Nörr (2018): § 40 AMG, Rn. 20.

19 Listl-Nörr (2018): § 40 AMG, Rn. 20.

20 EDPB (2019): Artikel 70 Absatz 1 Buchstabe b), Rn. 10 ff. Beispiele für diese Art der Verarbeitung sind die Durchführung von Sicherheitsberichten beispielsweise nach § 40 Abs. 2a S. 2 Nr. 3 AMG sowie nach Art. 41 bis 43 der Verordnung über klinische Prüfungen und bei Verpflichtungen zur Archivierung der Dokumentation über die klinische Prüfung die Archivierung der Stammdaten klinischer Prüfungen und der medizinischen Aufzeichnungen von Versuchspersonen gemäß § 40 AMG.

21 EDPB (2019): Artikel 70 Absatz 1 Buchstabe b), Rn. 11 ff.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

fentlichen Gesundheit, oder i. V. m. Art. 9 Abs. 2 lit. j) DSGVO, d. h. zu Archivierungszwecken im öffentlichen Interesse, zu wissenschaftlichen oder historischen Forschungszwecken.
2. Aufgrund der berechtigten Interessen des für die Verarbeitung Verantwortlichen gemäß Art. 6 Abs. 1 lit. f) i. V. m. Art. 9 Abs. 2 lit. j) DSGVO.
3. Unter besonderen Umständen auf Grundlage der ausdrücklichen Zustimmung der betroffenen Person.[22]

Für die Feststellung, welche Rechtsgrundlage heranzuziehen ist, lässt sich folgendes festhalten:

Die Einwilligung nach der DSGVO hat nämlich nicht dieselbe Bedeutung wie die informierte Einwilligung nach der CTR. Die informierte Einwilligung in eine klinische Studie drückt die Bereitschaft der betroffenen Person aus, an einer bestimmten klinischen Studie teilzunehmen, nachdem sie über alle Aspekte informiert wurde, die für ihre Entscheidung zur Teilnahme bedeutend sind gemäß Art. 2 Nr. 21 CTR. Die informierte Einwilligung nach der CTR stellt damit weniger eine rechtliche Grundlage für die Verarbeitung personenbezogener Daten, sondern vielmehr eine Schutzmaßnahme für den Patienten dar. Der Unterschied zeigt sich auch darin, dass bei klinischen Prüfungen die Maßstäbe für die Freiwilligkeit der Einwilligung i. S. d. DSGVO nicht zu jeder Zeit erfüllt werden können; wie der EDPB hervorhebt. Dies sei der Fall, wenn die Teilnehmer keinen guten Gesundheitszustand aufweisen, zu einer sozioökonomisch benachteiligten Gruppe gehören oder sich in einer „Situation institutioneller oder hierarchischer Abhängigkeit“ befinden. In solchen Fällen sind die anderen Rechtsgrundlagen für die Datenverarbeitung möglicherweise geeigneter und können, wo immer möglich, als Standardoption verwendet werden. Wenn als rechtliche Grundlage die informierte Einwilligung gewählt wird, muss eine besondere Bewertung der Situation des Patienten vorgenommen werden.[23]

In Bezug auf die sekundäre Verwendung von personenbezogenen Daten aus klinischen Studien, d. h. die Verwendung von Daten, die über den Rahmen des klinischen Studien- oder Prüfplans hinausgehen, erfordert die CTR die informierte Einwilligung des Teilnehmers. Diese informierte Einwilligung sollte vom Teilnehmer zum Zeitpunkt der Einwilligung in die Teilnahme an der klinischen Studie eingeholt werden.[24] Auch diese Einwilligung sollte nicht mit der Einwilligung in die Datenverarbeitung nach der DSGVO verwechselt werden. Der EDPB erkennt an, dass eine neue Rechtsgrundlage für

22 EDPB (2019): Artikel 70 Absatz 1 Buchstabe b), Rn. 17.
23 EDPB (2019): Artikel 70 Absatz 1 Buchstabe b), Rn. 19 ff.
24 EDPB (2019): Artikel 70 Absatz 1 Buchstabe b), Rn. 29.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

diese Datenverarbeitung nicht erforderlich ist, sofern die Bedingungen von Art. 5 Abs. 1 lit. b) 2. HS DSGVO und Art. 89 DSGVO erfüllt sind. Dennoch kann die Einwilligung als Umsetzung des (medizin-)ethischen Fairnessgrundsatzes, der u. a. durch Art. 28 CTR vermittelt wird, gesehen und eingeholt werden. In dieser Funktion ist sie nicht dafür da, die Erfüllung von Datenschutzvorschriften zu gewährleisten, sondern dafür, die (medizin-)ethischen Anforderungen an die Forschung am Menschen zu erfüllen, deren Ursprung im Berufsrecht nachzuspüren ist.[25]

Teilnehmer an einer klinischen Studie können ihre informierte Einwilligung nach der CTR jederzeit widerrufen, wodurch sie sich aus der Studie zurückziehen können. Der Widerruf der Einwilligung in die klinische Studie nach der CTR beendet auch die Forschungsdatenverarbeitung, doch die Verarbeitung im Rahmen der Sicherheits- und Archivierungspflichten wird fortgesetzt.[26] Diese Informationen sollten in die Einwilligungserklärung aufgenommen werden.

8.2.2 Organoide in der Forschung und der Broad Consent

Die Einwilligung nach der DSGVO muss im Allgemeinen für einen bestimmten Zweck erteilt werden. Wie oben angemerkt, ist es in der Forschung häufig herausfordernd, diese Zwecke mit der gebotenen Bestimmtheit zu definieren, denn es ist oft nicht möglich, den Zweck der Verarbeitung zum Zeitpunkt der Datenerhebung vollständig vorherzusehen und zu benennen. Häufig sind insbesondere in den Lebenswissenschaften die Forschungssituationen dynamisch und es kann vorkommen, dass die vollständige Zweckbestimmung der Datenverarbeitung schlechthin erst später, sogar vor dem Hintergrund der Arbeit mit den Daten möglich wird. Erwägungsgrund Nr. 33 DSGVO erweitert die allgemeinen Anforderungen um die Einwilligung in bestimmte Bereiche der wissenschaftlichen Forschung, wenn diese mit anerkannten ethischen Standards im Einklang stehen. Auch die jüngsten Empfehlungen des Ministerkomitees des Europarates (eine Internationale Organisation und Völkerrechtssubjekt) zum Schutz gesundheitsbezogener Daten lassen ausdrücklich eine breite Einwilligung („broad consent“) für wissenschaftliche Forschungszwecke zu (Committee of Ministers, 2019). Durch die vielfältige Anwendung von Organoiden und die Möglichkeit ihrer schnellen Erstellung – was der Forschung insbesondere im Rahmen der Medikamentenprüfung zugutekommt – ist es tatsächlich vorstellbar, dass die relevanten erhobenen Daten für

25 WMA, Deklaration von Helsinki – Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen, verabschiedet von der 18. WMA-Generalversammlung, Juni 1964 Helsinki (Finnland); zuletzt revidiert durch die 64. WMA-Generalversammlung im Oktober 2013, Fortaleza (Brasilien).

26 EDPB (2019): Artikel 70 Absatz 1 Buchstabe b), Rn. 24.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

unterschiedliche, organoidbasierte Forschungen verwendet werden. Eine breite Einwilligung in die Organoidforschung würde bedeuten, dass ein Forschungsteilnehmer einwilligt, dass seine Daten für ein bestimmtes Spektrum zukünftiger Forschungsprojekte, ggf. mit unterschiedlichen Zwecken, verwendet werden können. Mit dieser Annahme geht die Frage einher: Wie kann eine solche Einwilligung zulässig umgesetzt werden? Sie darf zu keinem „blanket consent" mutiert werden, sondern soll weiterhin als Grundlage für die Erlaubnis zur Forschungsdatenverarbeitung dienen.

Die Konferenz der Datenschutzaufsichtsbehörden (DAK) geht in ihrer Stellungnahme vom 3. April 2019 davon aus, dass nur dann, wenn die konkrete Ausgestaltung des Forschungsvorhabens eine vollständige Zweckbestimmung absehbar bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht zulässt, eine breite Einwilligung eingesetzt werden kann.[27] Der EDPB wiederum stellt klar, dass Erwägungsgrund Nr. 33 DSGVO zwar einen flexibleren Ansatz erlaube, verabschiedet sich aber bei der Interpretation nicht gänzlich von der Idee einer spezifischen Einwilligung. Ein gut beschriebener Zweck sei nach wie vor erforderlich, was bedeutet, dass eine pauschal oder vage formulierte Einwilligung unwirksam bleibe,[28] obwohl der Zweck der Forschung in der Einwilligung allgemeiner beschrieben werden könne (Schaar, 2017: 215). Auch die DAK stellt fest, dass es nicht vereinbar mit Erwägungsgrund Nr. 33 DSGVO wäre, wenn die Verwendung der erhobenen Daten in allgemeiner Form auf bestimmte Forschungsbereiche ausgedehnt würde. Das Erfordernis der Einwilligung nach Aufklärung setze zumindest voraus, dass das betroffene Forschungsprojekt durch die Einwilligungserklärung so genau wie möglich erfasst würde. Auf jeden Fall müssen, so der EDPB, Maßnahmen getroffen werden, um das Prinzip der spezifischen Einwilligung weiterhin zu respektieren, beispielsweise müssen größere Transparenz während der Datenverarbeitung gewährleistet und weitere Schutzvorkehrungen getroffen werden.

Eine Möglichkeit, die Forderung von Erwägungsgrund Nr. 33 DSGVO nach Einhaltung anerkannter ethischer Standards zu erfüllen, ist die Einholung der Genehmigung durch eine zuständige Ethikkommission für die Forschung. Ist dies vorhanden, würde das bedeuten, dass eine Person einwilligen könnte, an einem Forschungsprojekt teilzunehmen, das eine breit angelegte Datenverarbeitung im Rahmen von Untersuchungen an Organoiden gut beschreibt und Schutzvorkehrungen zur Minderung potenzieller Risiken und Schäden bei der Datenverarbeitung definiert, die durch die gut umschrie-

27 Datenschutzkonferenz (2019): Beschluss der 97. Konferenz der unabhängigen Datenschutzaufsichtsbehörden des Bundes und der Länder zu Auslegung des Begriffs „bestimmte Bereiche wissenschaftlicher Forschung" im Erwägungsgrund 33 der DS-GVO, 03.04.2019.

28 Article 29 Working Party, Guidelines on consent under Regulation 2016/679: 11 ff.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

benen Verarbeitungsprozesse bei noch unbekannten, zukünftigen Forschungsprojekten verursacht werden. Dem Erwägungsgrund Nr. 42 DSGVO kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu: Damit die Einwilligung nachweisbar ist, sollte der betroffenen Person zumindest die Identität des für die Verarbeitung Verantwortlichen bekannt sein. Für die Nutzung der Daten für Sekundärforschung durch einen anderen Akteur verlangt Erwägungsgrund Nr. 33 DSGVO, dass der andere Akteur in der Lage sein muss, die Einwilligung nachzuweisen. Der andere Akteur muss zusätzlich dem Teilnehmer gegenüber identifiziert worden sein. Es bleibt allerdings dabei, dass während des Einwilligungsverfahrens nur der ursprüngliche, für die Verarbeitung Verantwortliche identifiziert werden muss. Bei späteren, noch unbekannten Datenempfängern (z. B. Forschern) kann es ausreichend sein, die Kategorien von Empfängern und damit die für die Verarbeitung Verantwortlichen und Auftragsverarbeiter zu nennen.

Eine zentrale Frage ist daher, wie spezifisch ein Broad Consent sein muss, damit eine Datennutzung im Rahmen verschiedener Forschungszwecke mit Organoiden abgedeckt wird. Dies wird sich regelmäßig gemäß den Zwecken der wissenschaftlichen Forschung entscheiden. Die Gestaltung des Rahmens für die sekundäre Nutzung aufgrund einer breiten Einwilligung sollte zudem durch zusätzliche Bemühungen der Verantwortlichen begleitet werden, wie z. B. durch die Festlegung von Kategorien der Datenverarbeitungsmethoden, Schutzmaßnahmen zur Minderung der Risiken dieser Methoden und, wie oben angemerkt, die Benennung der Kategorien potenzieller Datenempfänger, wenn diese noch nicht individualisierbar feststehen. Die DAK unterstreicht diese Korrekturmaßnahmen, die der Transparenz, der Datensicherheit und der Vertrauensbildung dienen, um die abstrakte Fassung des Forschungszwecks zu kompensieren sowie zusätzliche Garantiemaßnahmen zur Datensicherheit vorsehen sollten, um auch im Falle vergleichsweise unspezifisch bestimmter Forschungszwecke zum Zeitpunkt der Einwilligung etwaigen Verletzungen der Patientenrechte und Risiken für die Datensicherheit vorzubeugen. Als Maßnahme zur Förderung der Transparenz wird beispielsweise die Anwendung einer Nutzungsregelung oder eines Forschungsplans angesehen, der den Betroffenen zugänglich gemacht wird und der die geplanten Arbeitsmethoden und die Fragen, die Gegenstand der Forschung sein sollen, beleuchtet. Auch kann die Frage, weshalb eine detailliertere Konkretisierung der Forschungszwecke nicht möglich ist, auf das konkrete Forschungsprojekt bezogen ausführlich dokumentiert werden. Die Einrichtung einer Webseite zur Information der Studienteilnehmer über laufende und zukünftige Studien ist eine weitere, gängige Maßnahme. Zusätzliche Garantiemaßnahmen für die Datensicherheit beinhalten technisch-organisatorische Maßnahmen wie besondere Bestimmungen zur Beschränkung des Zugangs zu den gesammelten Daten. Zur Vertrauensbildung zählen beispielsweise

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

die Einräumung einer Widerspruchsmöglichkeit vor der Verwendung der Daten für neue Forschungsfragen und Maßnahmen der dynamischen Einwilligung („dynamic consent"), welche insbesondere bei Biobanken relevant wird.[29] An dieser Stelle soll festgehalten werden, dass eine dynamische Einwilligung von der Funktionsweise her eine unterschiedliche Wirkung entfaltet: Parallel zur dynamischen Gestaltung des Forschungsvorhabens wird ihre Legitimationsgrundlage in Form der Einwilligung ganz nach Fortschreiten des Forschungsvorhabens zeitlich und inhaltlich aufgedröselt – eine Prozeduralisierung in der Gestaltung der Rechtsgrundlage tritt dem Forschungsvorhaben bei. Die DAK hat ihr Einverständnis zu den Mustereinwilligungen der Medizininformatikinitiative gegeben, womit ein wichtiger Schritt zur Umsetzung des Broad Consent in Deutschland erreicht wurde (Medizininformatik-Initiative, 2019: 3 ff.; Medizininformatik-Initiative, 2020: 4 ff.). Bei der Arbeit der Aufsichtsbehörden ist eine hohe Akzeptanz zu erwarten.

8.2.3 Biobanken für Organoide

Um Organoide für die Forschung nutzbar zu machen, stellen sie hohe Anforderungen an Biobanken in Bezug auf Qualitätsstandards, personelles Know-how und die Datendokumentation (Amato et al., 2020: 839; Rowe/Daley, 2019: 378 f.). Bei der Bewältigung dieser Herausforderungen muss das herkömmliche Wissen über eingelagerte Biomaterialien und Proben mit Wissen zu den spezifischen biologischen Eigenschaften der Organoide erweitert werden, um die Erstellung und Haltung dieser Entitäten und die Forschung an ihnen zu ermöglichen.

Neue Untersuchungstechnologien und -methoden in der Biomedizin können die Organoidforschung bereichern, indem sehr gezielten biologisch-medizinischen Fragestellungen nachgegangen werden kann (z. B. mithilfe der Sequenziertechnologie). Hierfür wurden in den letzten Jahren durch neue Technologien und Methoden beachtenswerte Möglichkeiten eröffnet. Zudem sind die Möglichkeiten der Verarbeitung und Verknüpfung von Daten für die Forschung aus verschiedenen Quellen in den letzten Jahren flexibler geworden. In der Konsequenz können Untersuchungsgruppen von Studien und Forschungsteilnehmern zunehmend variabel bestimmt werden. Des Weiteren beruht die Nutzung, Speicherung und gemeinsame Verarbeitung von Daten häufig auf Clouds, die es ermöglichen, Daten zusammenzuführen und ihre gemeinsame Verarbeitung kostengünstig voranzutreiben, statt lediglich auf innerinstitutionelle, gar ortsgebundene Arbeit zu bauen. Die zunehmende Einbindung datenbasierter Tech-

29 Vgl. nur: Kaye et al. (2014) und Otlowski (2009): 79 ff.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

nologien in die Forschung und Versorgung erweitert die Datenerfassung (z. B. um die Erhebung von Lebensführungswissen mithilfe von Gesundheits-Apps oder Wearables). Zugleich erhöht die Verfügbarkeit und Verknüpfung von Daten die Beweglichkeit des Wissens und die Zugänglichkeit zu den Forschungsmitteln und -instrumenten und verstärkt insgesamt die flexiblere Definition von Verarbeitungs- und Forschungszielen.

In diesem Kontext könnten Organoidbiobanken dazu beitragen, Erkenntnisse aus Biomaterialproben und Forschungsdaten zu verknüpfen. Die Datenverwendung und das Einflechten verschiedener Studienergebnisse kann bei Organoiden dynamisch umgesetzt werden. Die Studienergebnisse können patientenspezifisch an den Organoiden überprüft werden und so zu individuellen oder stratifizierten klinisch verwendbaren Erkenntnissen führen und in beiden Bereichen die Begründung und Nachweisbarkeit der Forschungsschritte stärken.

Neben den neuen Möglichkeiten und Chancen entstehen jedoch auch neue Herausforderungen auf rechtlicher Seite der biobankbasierten Forschung, insbesondere hinsichtlich der Einwilligung der Patienten in die Datenverarbeitung. Für die Gestaltung der Einwilligungsprozesse sind die Hinweise der Datenschutzkonferenz bzgl. der Rolle der dynamischen Einwilligung zu beachten, die als Korrektivmaßnahme im Falle einer breiten Einwilligung herangezogen werden kann (vgl. Abschnitt 8.2.2). Als zusätzliche Sicherungsmaßnahme zur Gewährleistung von Transparenz empfiehlt die DAK zu prüfen, ob das Arbeiten mit einem Dynamic Consent möglich ist (Datenschutzkonferenz, 2019). Ein Dynamic Consent könne eine verstärkte individuelle Kontrolle erleichtern, sodass die Teilnahme an Forschungsvorhaben mit den Proben und Daten mehr nach den Präferenzen und Interessen des Einzelnen erfolgen könne. Die Gewährleistung einer aktiven Rolle für den Patienten während der gesamten Arbeitskette der Proben- und Datenanalyse entspräche den nationalen (Medizininformatik-Initiative, 2019: 3 ff.; Medizininformatik-Initiative, 2020: 4 ff.) und internationalen Empfehlungen.[30]

Künftig können die besonderen Forschungsmöglichkeiten an Organoiden zu weiteren Überlegungen bzgl. der Governance-Struktur von Biobanken führen. In der Folge könnten herkömmliche Governance-Modelle mit Modellen kombiniert werden, die

30 WMA: Erklärung von Taipeh (DoT) 2016: Die Erklärung von Taipeh will das Vertrauen in die Daten und Biobanken stärken und dadurch zugleich ihre Arbeitsbereiche und Umfang ausdehnen. Hierfür soll eine klassische informierte Einwilligung so weit wie möglich verwendet werden (Nr. 11 ff.). Diese wird ergänzt durch kontinuierliche ethische Überprüfung der Nutzung und Entscheidung, ob eine weitere Einwilligung erforderlich ist (Nr. 19). Hinzu kommen weitere Vorschriften zu Transparenz und Verarbeitung (Nr. 20, 21) um einen einheitlichen Standard zu gewährleisten. Die Empfehlung erkennt große Datenszenarien, indem von „mehrfacher und unbestimmter Nutzung" gesprochen wird (WMA, 2016; vgl. auch OECD, 2017).

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Teilnehmer in den gesamten Forschungsprozess aktiv einbeziehen – auf Grundlage einer stärkeren Prozeduralisierung des Einwilligungsvorgangs und auf Basis der individuell-subjektiven Datenschutzrechte der Betroffenen – und die Modalitäten der Teilnehmerzentriertheit klar ausdifferenzieren. In diesem Prozess können die verschiedenen digitalen Technologien sowie die Forschungsmethoden, die an translationalen Möglichkeiten ausgerichtet durchgeführt werden, als „Bindeglied" bei der Zusammenführung der Modelle dienen.

8.3 Schlussfolgerung

Die technisch-biologischen Möglichkeiten der Datenverarbeitung und des Erkenntnisgewinns werden durch die normative Öffnung zur Flexibilität der Datenverarbeitung in der Forschung unterstützt. Diese Flexibilität spiegelt sich auch in der Privilegierung durch die Rechtsgrundlagen der Datenverarbeitung sowie in den unterschiedlichen Ausgestaltungsmöglichkeiten der Einwilligung (Stichwort: Broad Consent, Dynamic Consent) wider. Gleichwohl werden in den Datenschutzregelungen Kontrollmöglichkeiten für die Betroffenen, Verpflichtungen der Datenverarbeiter sowie technische und organisatorische Sicherheitsmaßnahmen bestimmt und die ethische Begleitung der Forschung gestärkt.

Vor dem Hintergrund der legislativen Abwägung zugunsten der Forschung in den unionalen und nationalen Datenschutzregelungen sollen diese Kontrollmöglichkeiten und Maßnahmen die einzelfallorientierte Abwägung im Zuge der Rechtsanwendung steuern. Durch die weitere Etablierung der translationalen Medizin auf Basis der Forschung mit Organoiden werden Forschungsziele und Patientenwohl noch stärker miteinander verbunden, da die ethisch-juristisch gewährleistete Flexibilität in der Forschung zugunsten des Patienten geschieht. Diese Vorteile zeigen sich bei der Arbeit mit Organoiden vor allem an den translationalen Perspektiven, so beispielsweise bei den tumorspezifischen Medikamenten- und Behandlungsreaktionen, sodass die betroffenen Patienten große, reale Chancen haben, von der Forschung selbst zu profitieren, weil die Ergebnisse nicht nur Patientengenerationen nach ihnen begünstigen. In der Abwägung Forschungsfreiheit einerseits und entgegenstehende Patientenrechte andererseits, rechtfertigt sich dadurch auch die weitreichende Privilegierung ersterer. Bei der Verwendung von Proben und Daten müssen die Patientenrechte allerdings weiterhin geschützt werden, da es kein objektivierbares Patientenwohl gibt, das über die Persönlichkeitsrechte gestellt werden könnte, und den Patienten nicht die Möglichkeit genommen werden darf, selbst zwischen Gesundheitsbelangen und dem kontextab-

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

hängigen Schutz eigener Daten dynamisch oder auch kleinteilig zu entscheiden – die dem subjektiven Wohl entsprechende Balance sollten sie selbst austarieren dürfen.

Durch diese Entscheidungsfreiheit werden die Patienten zu aktiven und frei handelnden Partnern der Forschung. Ethikkommissionen können in diesem Gefüge als prüfende Instanz eingebunden werden, um ein Ungleichgewicht in der nach den Kräfteverhältnissen doch asymmetrischen Beziehung zu verhindern, das zur Abgabe unfreiwilliger, aber auch uninformierter Einwilligungen führen könnte. Die Ausdehnung des Einwilligungsprozesses soll in Verbindung mit den Informationspflichten des Verantwortlichen, in Art. 13 und 14 DSGVO festgeschrieben, gesehen werden – schließlich dienen die individuell-subjektiven Rechte einer Operationalisierung des Grundrechts auf Schutz personenbezogener Daten und des Selbstbestimmungsrechts des Patienten. Letztendlich wird durch die beiden Mechanismen auch die Akzeptanz und Legitimation der Forschung gestärkt, in der Hoffnung, dass Organoide als wichtiger Bestandteil der personalisierten Medizin nicht nur technisch und rechtlich, sondern auch tatsächlich eingesetzt werden können.

8.4 Literaturverzeichnis

Amato, F. et al. (2020): Cholangiocarcinoma disease modelling through patients derived organoids. In: Cells 9(4): 832.

Arning, F. (2018): Gesundheitsdatenschutz. In: Moos, F. et al. (Hrsg.): Die neue Datenschutz-Grundverordnung. De Gruyter, Berlin/Boston: 688–714, Rn. 179 ff.

Artegiani, B. et al. (2020): Fast and efficient generation of knock-in human organoids using homology-independent CRISPR–Cas9 precision genome editing. In: Nat Cell Biol. 22(3): 321–331.

Article 29 Working Party (2016): Guidelines on consent under regulation 2016/679. Unter: https://ec.europa.eu/newsroom/article29/item-detail.cfm?item_id=623051 [24.06.2020].

Bartfeld, S./Clevers, H. (2018): Aus Stammzellen abgeleitete Organoide und ihre Bedeutung für die biomedizinische Forschung und Therapie. In: Zenke, M. et al (Hrsg.): Stammzellforschung. Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Nomos, Baden-Baden: 90–95.

BfDI (2020): BfDI zu Folgen der Gesetzgebung des PDSG. Unter: https://www.bfdi.bund.de/DE/Infothek/Pressemitteilungen/2020/20_BfDI-zu-PDSG.html [08.09.2020].

Bischoff, C. (2019): Datenschutz im Rahmen klinischer Prüfungen – das Zusammenspiel der Verordnung über klinische Prüfungen und der Datenschutz-Grundverordnung. In: PharmR 6: 265–272.

Boers, S. N. et al. (2016): Organoid biobanking: identifying the ethics. In: EMBO Rep. 17(7): 938–941.

Boers, S. N. et al. (2019): Organoids as hybrids: ethical implications for the exchange of human tissues. In: Med Ethics 45(2): 132–139.

Bundesgesundheitsministerium (2020): Entwurf eines Gesetzes zum Schutz elektronischer Patientendaten in der Telematikinfrastruktur. Unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/P/Gesetzentwurf_Patientendaten-Schutz-Gesetz_-_PDSG.pdf [14.06.2020].

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Committee of Ministers (2019): Recommendation CM/Rec(2019)2 of the Committee of Ministers to member states on the protection of health-related data. Unter: https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168093b26e [14.06.2020].

Datenschutzkonferenz (2019): Beschluss der 97. Konferenz der unabhängigen Datenschutzaufsichtsbehörden des Bundes und der Länder zu Auslegung des Begriffs „bestimmte Bereiche wissenschaftlicher Forschung" im Erwägungsgrund 33 der DS-GVO. Unter: https://www.datenschutzkonferenz-online.de/media/dskb/20190405_auslegung_bestimmte_bereiche_wiss_forschung.pdf [16.06.2020].

Deutsche Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften (2020): Organoide. Unter: http://www.drze.de/im-blickpunkt/stammzellen/module/organoide/?searchterm=organoid [15.06.2020].

EDPB = European Data Protection Board (2019): Stellungnahme 3/2019 zu den Fragen und Antworten zum Zusammenspiel der Verordnung über klinische Prüfungen und der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) (Art. 70 Abs. 1 b). Unter: https://edpb.europa.eu/sites/edpb/files/files/file1/edpb_opinionctrq_a_final_de.pdf [16.06.2020].

Europäisches Patentamt (2020): Hans Clevers (The Netherlands). Finalist for the European Inventor Award 2017. Unter: https://www.epo.org/learning-events/european-inventor/finalists/2017/clevers.html [15.06.2020].

Kaye, J. et al. (2014): Dynamic consent: a patient interface for twenty-first century research networks. In: European Journal of Human Genetics 23: 141–146.

Kim, M. et al. (2019): Patient-derived lung cancer organoids as in vitro cancer models for therapeutic screening. In: Nat Commun 10: 3991. https://doi.org/10.1038/s41467-019-11867-6 [15.06.2020].

Krawczak, M./Weichert, T. (2017): Vorschlag einer modernen Dateninfrastruktur für die medizinische Forschung in Deutschland (Version 1.9). Unter: https://www.uni-kiel.de/medinfo/documents/TWMK%20Vorschlag%20DInfMedForsch%20v1.9%20170927.pdf [08.09.2020].

Kühling, J./Buchner, B. (2018): Datenschutz-Grundverordnung/Bundesdatenschutzgesetz: DS-GVO / BDSG. 2. Aufl. C.H. Beck, München.

Lancaster, M. A./Knoblich, J. A. (2014): Organogenesis in a dish: Modeling development and disease using organoid technologies. In: Science 345(6194): 1247125.

Listl-Nörr, S. (2018): AMG § 40 Allgemeine Voraussetzungen der klinischen Prüfung. In: Spickhoff, A. (Hrsg.): Medizinrecht. C. H. Beck, München.

Maher, N. A. et al. (2019): Passive data collection and use in healthcare: A systematic review of ethical issues. In: International Journal of Medical Informatics 129: 242–247. Unter: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386505619302527?via%3Dihub [15.06.2020].

Max-Planck-Gesellschaft (2020): Ein künstliches Lungenmodell als Testsystem für ein Corona-Medikament. Unter: https://www.mpg.de/14672877/alveolaere-epithelien-als-modell-fuer-eine-corona-infektion [15.06.2020].

Medizininformatik-Initiative (2019): Stellungnahme der AG Consent der Medizininformatik-Initiative zu patientenindividueller Datennutzungstransparenz und Dynamic Consent. Unter: https://www.medizininformatik-initiative.de/sites/default/files/2019-09/MII_AG-Consent_Stellungnahme-Consent-Modelle_v05.pdf [17.06.2020].

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Medizininformatik-Initiative (2020): Handreichung zur Anwendung der national harmonisierten Patienteninformations- und Einwilligungsdokumente zur Sekundärnutzung von Patientendaten. AG Consent der Medizininformatik-Initiative (MII). Unter: https://www.datenschutzkonferenz-online.de/media/pm/MII_AG-Consent_Handreichung_v0.9d.pdf [17.06.2020].

Moos, F. et al. (2018): Zulässigkeit der Verarbeitung personenbezogener Daten. In: Moos, F. et al. (Hrsg.): Die neue Datenschutz-Grundverordnung. De Gruyter, Berlin/Boston: 77–140, Rn. 107.

Mörl, K. (2019): Trendbericht Biochemie Teil 4: Organoide. In: Nachrichten aus der Chemie 67(7–8): 61–64.

OECD (2017): Recommendation on health data governance. Unter: http://www.oecd.org/health/health-systems/Presentation-Health-Data-Governance-Recommendation.pdf [24.06.2020].

Otlowski, M. (2009): Developing an appropriate consent model for biobanks: in defence of 'broad' consent. In: Kaye, S. (Hrsg.): Principles and Practise in Biobank Governance. Aschgate Publishing Company, Burlington: 79–92.

Pitzschke, A. (2017): Vom Organmodell zum Organersatz. Organoide. In: Laborjournal.de, Online Publikation 11.10.2017. Unter: https://www.laborjournal.de/rubric/methoden/methoden/v182.php [15.06.2020].

Rossen, N. S. et al. (2020): Injectable therapeutic organoids using sacrificial hydrogels. In: iScience 23(5): 101052.

Rowe, R. G./Daley, G. Q. (2019): Induced pluripotent stem cells in disease modelling and drug discovery. In: Nature Reviews Genetics 20**:** 377–388.

Sachs, N. et al. (2019): Long-term expanding human airway organoids for disease modelling. In: EMBO J. 38(4): e100300.

Schaar, K. (2017): Anpassung von Einwilligungserklärungen für wissenschaftliche Forschungsprojekte. Die informierte Einwilligung nach der DS-GVO und den Ethikrichtlinien. Unter: http://scientificdata.de/images/Artikel/ZD-05-2017---Beitrag-Schaar.pdf [24.06.2020].

Schanz, P./Wolff, H. A. (2017): Das neue Datenschutzrecht. C.H. Beck, München.

Ubink, I. (2019): Organoids from colorectal peritoneal metastases as a platform for improving hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. In: BJS 106: 1404–1414, Online Publikation 14.06.2019. Unter: https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/bjs.11206 [15.06.2020].

van de Wetering, M et al. (2015): Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients. In: Cell 161(4): 933–945.

WMA = The World Medical Association (2016): WMA Declaration of Taipei on ethical considerations regarding health databases and biobanks. Unter: http://www.ak-med-ethik-komm.de/docs/WMA-Declaration-of-Tapei-2016.pdf [24.06.2020].

Wolf, C. (2020): Mit Miniorganen zum passenden Medikament. In: Spektrum.de, Online Publikation 12.02.2020. Unter: https://www.spektrum.de/news/kuenstliche-mini-organe-sollen-die-wirkung-von-medikamenten-vorhersagen/1703520 [15.06.2020].

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Angela Osterheider, Yaroslav Koshelev, Marlen Reinschke und Lilian Marx-Stölting

9. Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Organoidforschung

9.1 Einführung: Motivation und Zielsetzung

Die Aufgabe der IAG *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften ist es, Entwicklungen und Tendenzen auf dem Gebiet der Gentechnologien langfristig zu beobachten und einer breiten interessierten Öffentlichkeit zugänglich zu machen. Zu diesem Zweck werden einerseits Publikationen in Form von Sammelbänden, Stellungnahmen und Aufsätzen veröffentlicht und andererseits Veranstaltungen, zum Beispiel Vortrags- und Diskussionsabende, Workshops und Fortbildungen sowie Vorträge für Schülerinnen und Schüler, durchgeführt. Diese Formate bzw. Maßnahmen sollen sowohl als allgemein verständliche Informationsquelle dienen als auch einen wohlinformierten öffentlichen Diskurs über dynamische und zum Teil gesellschaftlich umstrittene Themenfelder fördern. Die Arbeit der IAG ist dabei durch das Alleinstellungsmerkmal gekennzeichnet, das komplexe Feld der Gentechnologien in Deutschland in einer messbaren und repräsentativen Form für den fachlich interessierten und vorgebildeten Laien aufzuschließen (Diekämper/Hümpel, 2015: 16). Im Zuge dessen wird in einem ersten Schritt eine qualitative Analyse der Medienberichterstattung (Print und online) sowie eine Recherche in Online-Suchmaschinen durchgeführt. Darauf basierend werden den jeweiligen Themen entsprechende sogenannte Problemfelder ermittelt. Problemfelder werden verstanden als Themenbereiche und Fragestellungen, die von der Öffentlichkeit wahrgenommen oder mitunter kontrovers diskutiert werden. In einem zweiten Schritt werden diesen Problemfeldern Indikatoren (quantitative Daten) zugeordnet. Indikatoren werden definiert als „empirisch direkt ermittelbare Größen [...], die Auskunft über etwas geben, das selbst nicht

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

direkt ermittelbar ist“ (Domasch/Boysen, 2007: 181).[1] So ist beispielsweise die Entwicklung der Anzahl der Artikel in Zeitungen und Zeitschriften im Zeitverlauf für den Themenbereich Organoide ein Gradmesser für die öffentliche Wahrnehmung (siehe Indikator O-06).

9.2 Problemfelderhebung im Bereich der Organoidforschung

Das Ziel der Problemfelderhebung ist, die öffentliche Diskussion und Wahrnehmung anhand einer Analyse von Online- und Printmedien sowie Treffern in Online-Suchmaschinen abzubilden. Zu diesem Zweck wurde ein Textkorpus erhoben, der inhaltsanalytisch ausgewertet wurde.

9.2.1 Das Textkorpus

Für die Erhebung des Textkorpus wurde eine Stichwortsuche in den Archiven ausgewählter auflagenstarker Medien und in Online-Suchmaschinen durchgeführt. Das Korpus besteht aus Artikeln, Stellungnahmen und Webseiten. Für die Zeitungen und Zeitschriften *Süddeutsche Zeitung (SZ)*, *Frankfurter Allgemeine Zeitung (FAZ)* (täglich erscheinend), *Der Spiegel* sowie *Die Zeit* (wöchentlich erscheinend) wurde vom 10.12.2019 bis zum 20.12.2019 für den Zeitraum vom 01.12.2013 bis zum 01.12.2019 eine Volltextsuche (Stichwort: Organoid*) durchgeführt.[2] Sowohl die Print- als auch die Online-Artikel wurden erhoben und Doppelungen aussortiert. Insgesamt wurden so 62 eigenständige Artikel zum Thema identifiziert (siehe Tabelle 1, Korpus A).

Tabelle 1: Printmediale Recherche zum Stichwort „Organoid*“ (Korpus A)

Quelle	Erscheinungsdatum	Artikel
SZ	20.12.2013	Stammzellforschung – Zeit der kleinen Schritte nach dem großen Coup
Der Spiegel	17.01.2015	Auferstehung in der Arktis
FAZ	14.06.2015	Zukunft ist heute

1 Da die Problemfeld- und Indikatorenanalyse eine zentrale Methode der IAG darstellt, sind einführende und allgemeine Überlegungen sowie Ausführungen zu diesem Vorgehen im Wortlaut ähnlich bereits in vorherigen Veröffentlichungen der IAG beschrieben (siehe etwa: Osterheider et al., 2019; Marx-Stölting, 2017; Diekämper/Hümpel, 2012).

2 Um die Anzahl der Artikel zu begrenzen, wurde ein pragmatischer Ansatz gewählt und ein Untersuchungszeitraum von fünf Jahren festgelegt.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Quelle	Erscheinungsdatum	Artikel
FAZ	19.08.2015	Das Gehirn wächst, aber wo bleibt die Intelligenz?
SZ	28.08.2015	„Kein Grund zur Angst"
SZ	29.08.2015	Kleine Innereien
SZ	29.08.2015	„Es geht um alle Krankheiten"
FAZ	18.10.2015	Dein ist mein Schweineherz
FAZ	05.04.2016	Mini-Organe sollen Diabetes heilen
Die Zeit	12.04.2016	Was macht Zika im Gehirn?
FAZ	12.05.2016	Brasiliens Zika-Seuche
SZ	07.09.2016	Stammzell-Forscher Clevers mit Körber-Preis ausgezeichnet
SZ	19.09.2016	Stammzellforschung verspricht neue Erkenntnisse über Krebs
FAZ	29.03.2017	Bricht nun der Damm?
SZ	11.04.2017	Empfängnis im Glas
SZ	16.04.2017	Gebärmutterschleimhaut wächst im Labor
FAZ	12.05.2017	Kein reiner Zellhaufen
FAZ	27.09.2017	Die Winzigkeit des Lebens auf der Höhe der Organe
Der Spiegel	30.12.2017	Frankensteins Erben
SZ	17.02.2018	Newtons Erbe
FAZ	23.03.2018	Der Tod kann keinen kalt lassen
Der Spiegel	07.04.2018	Der Schöpfer
SZ	17.04.2018	Forscher pflanzen Mäusen menschliche Nervenzellen in den Schädel
SZ	17.04.2018	Mini-Organe
SZ	18.04.2018	Hirn im Hirn
Die Zeit	19.04.2018	Hier wachsen Gehirne
Der Spiegel	28.04.2018	Ich in der Ratte
Der Spiegel	01.05.2018	Experiment mit Schweinen – Gehirn lebt außerhalb des Körpers weiter
FAZ	06.05.2018	Herr, wirf Hirn herunter
FAZ	23.05.2018	Braucht dieses Hirn einen Vormund?
SZ	31.05.2018	Auf der Jagd nach der Expansion des Denkens
Die Zeit	31.05.2018	Das Gen, das uns das große Gehirn gab
SZ	01.06.2018	Die Expansion des Denkens
Die Zeit	02.08.2018	Dr. Minihirn
FAZ	03.08.2018	Roboter stellen Organe her
SZ	10.08.2018	Vom Organoid zum Objekt

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Quelle	Erscheinungsdatum	Artikel
SZ	15.08.2018	Kunst mit Gentechnik
FAZ	02.09.2018	Viel mehr als nur lästig
SZ	18.09.2018	Vernetzen und verstehen
SZ	03.11.2018	Ersatzteile aus dem Labor
SZ	28.11.2018	Rezept für Mutterkuchen
Der Spiegel	29.11.2018	Medizinforschung – Forscher züchten Plazenta im Labor
SZ	11.12.2018	Prinzipiell frei
SZ	20.12.2018	Herz vom Schwein – ein Graus
SZ	11.01.2019	Leben lassen
Der Spiegel	19.02.2019	Harvard-Forscher entwickeln Organe. Ein Zufall, ein Glücksfall, eine künstliche Niere
SZ	22.02.2019	Der Mensch auf dem Chip
Der Spiegel	12.04.2019	Wozu noch Tierversuche?
Der Spiegel	13.04.2019	Heile Mäuse
SZ	15.05.2019	Künstliche Organe – Ersatzteile aus dem Labor
FAZ	03.06.2019	Oct-4 fand er besonders spannend
SZ	05.07.2019	Biologen verwandeln Stammzellen in Embryonen
SZ	05.07.2019	Spaltung in der Petrischale
Der Spiegel	03.08.2019	Mensch im Tier
FAZ	14.08.2019	Einen Pulsschlag näher am gedruckten Organ
FAZ	18.08.2019	Organ aus dem 3-D-Drucker
SZ	29.08.2019	Mini-Hirne im Labor zeigen ähnliche Aktivität wie bei Babys
Der Spiegel	30.08.2019	Forscher züchten Mini-Gehirne im Labor
SZ	30.08.2019	Hirn aus dem Labor
FAZ	18.09.2019	Menschlein in Massen
FAZ	20.10.2019	Ach so menschlich

Quelle: Recherche für den Zeitraum 01.12.2013–01.12.2019 zum Suchbegriff „Organoid*" in den Online-Archiven von *Die Zeit* (www.zeit.de), *Der Spiegel* (www.spiegel.de) sowie der *FAZ* (www.faz.net/archiv) und der *SZ* (www.sueddeutsche.de); insgesamt 62 Artikel.

In den Suchmaschinen Google und Metager wurde am 01.11.2019 mit dem Stichwort „Organoid*" (siehe Tabelle 2, Korpus B) und „Organoid* Stellungnahme" (siehe Tabelle 3, Korpus C) eine Suche durchgeführt. Berücksichtigt und miteinander abgeglichen wurden die jeweils ersten zehn Treffer. Hieraus ergaben sich zum Stichwort „Organoid*" sieben Treffer und für die Stichwörter „Organoid* Stellungnahme" fünf Treffer.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Tabelle 2: Internetrecherche zum Stichwort „Organoid*" (Korpus B)

Webseite	Jahr[3]	Suchergebnis – Artikel
Wikipedia	2019	Organoid (Deutsch)
Wikipedia	2019	Organoid (Englisch)
DocCheck Flexikon		Organoid
Stemcell Technologies	2019	Organoid Research
Nature Cell Biology		Organoid Research – Collection
ScienceDirect		Organoid – Learn More About Organoid
Zeit Online	2019	Das Gen, das uns das große Gehirn gab

Quelle: Meta-Suche unter www.metager.de und www.google.de [01.11.2019]; thematisch unpassende Ergebnisse wurden nicht in die Tabelle aufgenommen.

Tabelle 3: Internetrecherche zum Stichwort „Organoid* Stellungnahme" (Korpus C)

Webseite	Jahr[4]	Suchergebnis
Deutscher Bundestag	2017	Dokument: Siebter Erfahrungsbericht der Bundesregierung über die Durchführung des Stammzellgesetzes (2017)
Stellungnahme zu Autismus-Forschung an Nachtigallen	2018	Artikel: Stellungnahme zu Autismus-Forschung an Nachtigallen
Robert Koch-Institut	2019	Dokument: 14. Bericht nach Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG)
Bundesärztekammer	2019	Dokument: Erweiterte und aktualisierte Stellungnahme zum Regierungsentwurf für ein Gewebegesetz (BT-Drs. 16/3146)
Max-Planck-Gesellschaft	2019	Stellungnahme zu den wissenschaftlichen und translationalen Auswirkungen der Genom-Editierung und daraus resultierenden ethischen, rechtlichen und gesellschaftlichen Fragen

Quelle: Meta-Suche unter www.metager.de und www.google.de [01.11.2019]; thematisch unpassende Ergebnisse wurden aussortiert.

9.2.2 Problemfelder im Bereich der Organoidforschung

Die Textkorpora (Artikel, Stellungnahmen und Webseiten) wurden systematisch inhaltsanalytisch ausgewertet und ihre Themen zu Problemfeldern zusammengefasst. Im Anschluss erfolgte eine quantitative Gewichtung und Anordnung der eruierten Problemfelder innerhalb der vier Leitdimensionen: wissenschaftliche Dimension, ethi-

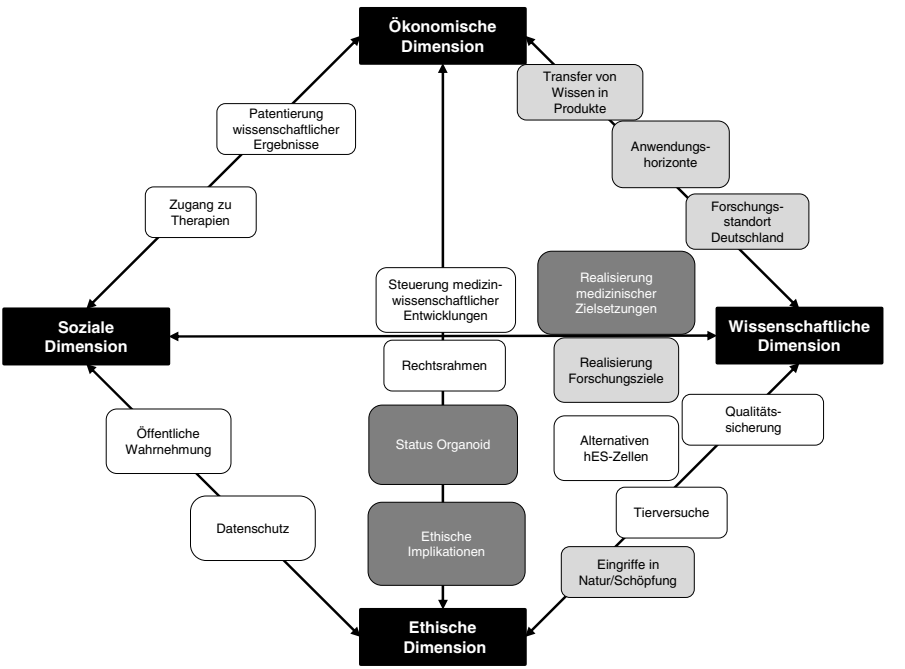
3 Angegeben wird das Jahr der letzten Aktualisierung der jeweiligen Webseite, sofern angezeigt.

4 Angegeben wird das Erscheinungsjahr der jeweiligen Stellungnahme bzw. das Aktualisierungsdatum der Webseite, sofern angezeigt.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

sche Dimension, soziale Dimension sowie ökonomische Dimension (siehe Abbildung 1). In der Abbildung der erhobenen Problemfelder wird die quantitative Gewichtung der jeweiligen Problemfelder durch die Größe und Einfärbung der Felder illustriert: je häufiger ein Problemfeld im Textkorpus thematisiert wurde, desto größer und dunkler ist das Feld.

Abbildung 1: Erhobene Problemfelder im Bereich der Organoidforschung in Deutschland



Wie in Abbildung 1 erkennbar, stehen drei Problemfelder im Fokus der Medienberichterstattung. Der Status der Organoide wird am häufigsten thematisiert. Im Fokus stehen das ontologische Verständnis, die ethische Beurteilung sowie der rechtliche Status und damit verbunden der Umgang mit den entsprechenden Entitäten. Ein besonderes Augenmerk liegt hierbei auf den verschiedenen Entwicklungsstufen der jeweiligen Organoide, insbesondere von Hirnorganoiden und Embryoiden.[5] Interessant sind die Begriffe, die für die verschiedenen Entitäten verwendet werden. Es ist beispielsweise

5 Siehe zu Embryoiden auch Nicolas/Etoc/Brivanlou, Kap. 5, zu Hirnorganoiden Tanaka/Park, Kap. 3.5 und Schicktanz, Kap. 6.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

von „synthetisch erzeugten Modell-Embryonen“ (*SZ*, 2019a) und dem „Hirn aus dem Labor“ (*SZ*, 2019b) die Rede. Innerhalb des Problemfeldes „Realisierung medizinischer Zielsetzungen“ wird die Gewinnung neuer Erkenntnisse zur Vorbeugung, Linderung und Heilung von Erkrankungen thematisiert. Im Bereich der Organoidforschung stehen die Möglichkeiten und Grenzen der Entwicklung von Therapien im Vordergrund, thematisiert wird beispielsweise das Potenzial der Forschung mit Hirnorganoiden in Bezug auf monogen bedingte Krankheiten (*FAZ*, 2019). Die ethischen Implikationen sind ein weiteres Problemfeld bzw. ein Problemfeldkomplex, dessen Aspekte im Textkorpus häufig thematisiert wurden. Gerechtigkeits- und Verteilungsfragen in Bezug auf den Zugang zu möglicherweise kostenintensiven patientenspezifischen Therapien, aber auch die Diskussion um die Verwendungen von hES-Zellen (humane embryonale Stammzellen) stehen hierbei im Vordergrund der Medienberichterstattung. Die Herstellung von Hirnorganoiden wird beispielsweise als „ethische Grenzüberschreitung“ bezeichnet, da sie „zu einem winzigen Gehirn heranwachsen könnten“: die „Sorge“, dass „solche Mini-, Quasi- oder Beinahgehirne […] womöglich zu denken oder zu fühlen beginnen“ (*Der Spiegel*, 2018). „Status Organoid“ wurde als eigenes Problemfeld aufgenommen. Prinzipiell lässt sich dieses Thema auch dem Problemfeld „Ethische Implikationen“ zuordnen; da der moralische, rechtliche und ontologische Status jedoch ein wiederkehrendes und kontrovers diskutiertes Thema im Bereich der Organoidforschung ist, wurde ein eigenes Problemfeld eingefügt.

Es ist auffällig, dass bei der Medienberichterstattung im Zeitraum vom 01.12.2013 bis zum 01.12.2019 die Forschung auf dem Gebiet der Hirnorganoide und Embryoide im Mittelpunkt steht. Andere Organoide, die die Niere (siehe auch Gupta/Dilmen/Morizane, Kap. 3.6), die Bauchspeicheldrüse, die Leber, den Darm (siehe Interview mit Clevers, Kap. 2.2) oder auch die Netzhaut nachbilden, werden wenig oder gar nicht thematisiert. Ein weiterer interessanter Befund ist, dass der Themenkomplex Organoidbiobanken und die damit verbundene Frage des Datenschutzes unterrepräsentiert ist (siehe für eine datenschutzrechtliche Einordung Molnár-Gábor, Kap. 8).

9.3 Problemfelder und Indikatoren zu ihrer Beschreibung

Im Folgenden werden die Problemfelder im Rahmen einer Tabelle vorgestellt und inhaltlich ausgeführt. Die Beschreibungen der Problemfelder basieren zum einen auf den Beschreibungen aus vorherigen Publikationen der IAG *Gentechnologiebericht* und zum anderen auf der qualitativen Auswertung der aktuell erhobenen Textkorpora A, B und C. Zudem werden den Feldern Indikatoren zugeordnet und es wird auf relevante

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Kapitel des vorliegenden Themenbandes verwiesen. Die Reihenfolge der Problemfelder orientiert sich an den genannten und bereits etablierten vier Leitdimensionen.

Tabelle 4: Problemfelder der Organoidforschung in Deutschland und Indikatoren zu ihrer Beschreibung

Problemfeld	**These**	**Indikatoren und Beiträge**
Im Kreuzfeld aller Dimensionen		
Rechtsrahmen	Der rechtliche Rahmen auf nationaler, europäischer und internationaler Ebene bestimmt über die Zulässigkeit von gentechnischen Verfahren und beeinflusst ihren Einsatz in der wissenschaftlichen Praxis bzw. formuliert dafür notwendige Rahmenbedingungen. Er hat eine Funktion bei der Vermittlung von einander widersprechenden Interessen und Schutzgütern.	**Indikatoren:** **Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland für die Forschung mit Organoiden (O-09)** **Beiträge:** **Taupitz (Kap. 7)** **Molnár-Gábor (Kap. 8)**
Steuerung medizinisch-wissenschaftlicher Entwicklungen	Das Problemfeld umfasst die Steuerung medizinisch-wissenschaftlicher Entwicklungen jenseits der Steuerung durch Gesetze (siehe Problemfeld Rechtsrahmen), wie beispielsweise die Steuerung durch öffentliche Registrierungsinstanzen, Fachbegutachtungen von Forschungsvorhaben, Ethikkommissionen oder Moratorien. Im Bereich der Organoidforschung ist z. B. die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellforschung des Robert Koch-Instituts für die Genehmigung von Forschungsvorhaben, die embryonale Stammzellen verwenden, zuständig. Es handelt sich um die Vielfalt der Aktivitäten der Steuerung und auch um die Fragen nach den Möglichkeiten und Schwierigkeiten der Steuerung medizinisch-wissenschaftlicher Entwicklungen.	**Indikatoren:** **Importe von hES-Zellinien nach Deutschland für die Forschung mit Organoiden (O-09)** **Beiträge:** **Schicktanz (Kap. 6)** **Taupitz (Kap. 7)**
Wissenschaftliche Dimension <> Ethische Dimension		
Tierversuche	Zu diesem Problemfeld zählt die Frage, in welchem Ausmaß die Forschung mit Organoiden Tierversuche ersetzen kann. In diesem Zusammenhang wird die Validität der Forschung ebenso wie das Deutsche Tierschutzgesetz thematisiert.	**Beiträge:** **Interview mit Hans Clevers (Kap. 2.2)** **Naturwissenschaftliche/medizinische Beiträge (Kap. 3)** **Schicktanz (Kap. 6)** **Taupitz (Kap. 7)**
Qualitätssicherung	Das Problemfeld umfasst den Themenkomplex der Standardisierung, Einhaltung von Richtlinien und der Gewährleistung der Qualität therapeutischer Anwendungen der Organoidforschung.	**Beitrag:** **Interview mit Hans Clevers (Kap. 2.2)**

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Problemfeld	These	Indikatoren und Beiträge
Eingriffe in Natur/Schöpfung	Es werden ethische und theologische Aspekte sowie Naturvorstellungen diskutiert. Insbesondere das Überschreiten von Artgrenzen wird dabei als ein Eingriff in die Natur bzw. (religiös formuliert) Schöpfung gesehen. Beispiele sind im Bereich der Organoidforschung die Herstellung von Mensch-Tier-Chimären. Des Weiteren wird diskutiert, ob z. B. bei der Herstellung von sogenannten Embryoiden Grenzen überschritten werden. Dabei spielt der Aspekt der Natürlichkeit eine Rolle.	
Alternativen zu hES-Zellen	Die Herstellung von hES-Zell-Linien ist ethisch umstritten, sodass Alternativen gesucht und weiterentwickelt werden. Insbesondere alternative Stammzellforschungsansätze wie humane adulte Stammzellen (hAS-Zellen) und humane induzierte pluripotente Stammzellen (hiPS-Zellen) sind in diesem Zusammenhang wichtig. Das Problemfeld bildet die Qualität, Risiken und die Wirtschaftlichkeit von Ansätzen, die auf hES-Zell-Linien basieren im Vergleich zu alternativen Methoden ab. Die hES-Zell-Linien werden in der Organoidforschung z. B. eingesetzt, um Embryoide herzustellen.	**Beitrag:** **Schicktanz (Kap. 6)**
Wissenschaftliche Dimension <> Soziale Dimension		
Realisierung Forschungsziele	Wissenschaftliche Forschung zielt darauf ab, neue Erkenntnisse und Technologien zu generieren. Zu ihrem Wesen gehört eine begrenzte Planbarkeit und Ergebnisoffenheit. Gleichwohl beeinflussen die vorhandenen Rahmenbedingungen – wie die wissenschaftliche Infrastruktur, Fördermöglichkeiten oder geltendes Recht – die Realisierung von gesetzten Forschungszielen, die sich quantifizierbar z. B. in Veröffentlichungen, Forschungspreisen oder akademischen Abschlüssen niederschlagen.	**Indikatoren:** **Anzahl internationaler Fachartikel zur Organoidforschung (O-01)** **Förderungen zur Organoidforschung durch den Bund (O-03)** **Fördermaßnahmen der DFG für die Organoidforschung (O-04)** **EU-Fördermaßnahmen mit ausgewiesener deutscher Beteiligung zur Organoidforschung (O-05)** **Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland für die Forschung mit Organoiden (O-09)** **Beiträge:** **Naturwissenschaftliche/medizinische Beiträge (Kap. 3)** **Taupitz (Kap. 7)** **Molnár-Gábor (Kap. 8)**

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Problemfeld	These	Indikatoren und Beiträge
Realisierung medizinischer Zielsetzungen	Das Ziel medizinischer Humanforschung ist, neue Erkenntnisse zu gewinnen, um Erkrankungen (besser) vorzubeugen, sie zu diagnostizieren, zu lindern oder zu heilen. Dies macht den besonders sensiblen Charakter biomedizinischer Forschung aus. Probleme ergeben sich u. a. dann, wenn nicht alle Zielsetzungen umsetzbar sind oder sich diese als schwieriger bzw. zeitraubender herausstellen als zunächst angenommen.	**Indikator:** **Anzahl internationaler Fachartikel zur Organoidforschung (O-01)** **Beiträge:** **Interview Hans Clevers (Kap. 2.2)** **Naturwissenschaftliche/medizinsche Beiträge (Kap. 3)**
Wissenschaftliche Dimension <> Ökonomische Dimension		
Anwendungshorizonte	Anwendungshorizonte im Bereich der Organoidforschung werden bereits heute diskutiert, sind aber in der Praxis bislang wenig realisiert, auch weil es ein noch junges Forschungsfeld ist. Sie schließen visionäre Ziele mit hohem Innovationspotenzial ein, deren Durchführbarkeit entsprechend ungewiss ist. Für die Organoidforschung sind patientenspezifische Therapien oder auch der Organersatz Beispiele.	**Beiträge:** **Naturwissenschaftliche/medizinische Beiträge (Kap. 3)** **Schicktanz (Kap. 6)**
Forschungsstandort Deutschland	Die internationale Attraktivität eines Forschungsstandortes hängt von einer Vielzahl an Faktoren ab, z. B. der vorhandenen wissenschaftlichen Infrastruktur, dem Ausmaß und der Art an Fördermaßnahmen oder auch von nationalen rechtlichen Regelungen, die die wissenschaftliche Praxis beeinflussen. Der internationale Ruf und die Vernetzung innerhalb der globalisierten Forschungslandschaft spielen ebenfalls eine Rolle.	**Indikatoren:** **Anzahl internationaler Fachartikel zur Organoidforschung (O-01)** **Förderungen zur Organoidforschung durch den Bund (O-03)** **Fördermaßnahmen der DFG für die Organoidforschung (O-04)** **EU-Fördermaßnahmen mit ausgewiesener deutscher Beteiligung zur Organoidforschung (O-05)** **Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland für die Forschung mit Organoiden (O-09)** **Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich der Organoidforschung durch Anmelder/-innen aus Deutschland (O-10)**

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Problemfeld	These	Indikatoren und Beiträge
Transfer von Wissen in Produkte	Wissenschaft kann allgemein auch unter ökonomischen Prämissen bewertet werden. Das ist vor allem dann möglich, wenn konkrete Produkte zur Marktreife geführt werden. Zu nennen wären hier etwa die Entwicklung patientenspezifischer Therapien. Nicht in allen Wissenschaftsgebieten werden Forschungsergebnisse gleichermaßen effizient in neue Produkte überführt. Gleichzeitig führt der Druck zur ökonomischen Verwertung von Forschungsergebnissen ggf. zu verfrühten, nicht haltbaren Versprechungen.	**Beitrag:** **Interview mit Hans Clevers (Kap. 2.2)**
Ethische Dimension <> Soziale Dimension		
Öffentliche Wahrnehmung	Der Einsatz und die Etablierung neuer technologischer Verfahren hängen zentral von deren gesellschaftlicher Wahrnehmung ab. Anhand der Präsenz des Themas Organoidforschung in den Print- und Onlinemedien, der Veröffentlichung populärwissenschaftlicher Publikationen sowie der Durchführung themenspezifischer Veranstaltungen für die interessierte Öffentlichkeit zeigt sich das öffentliche Interesse an der Thematik.	**Indikatoren:** **Neuerscheinungen zum Themenbereich Organoide (O-02)** **Printmediale Abbildung des Themenbereichs Organoide (O-06)** **Online-Suchanfragen zur Organoidforschung (O-07)** **Öffentliche Veranstaltungen zum Themenbereich Organoide (O-08)** **Beitrag:** **Schicktanz (Kap. 6)**
Datenschutz	Die Aufbewahrung von Biomaterial ermöglicht prinzipiell eine weitergehende Nutzung, die individuelle Rechte tangieren kann. Außerdem lassen genetische Informationen oft Rückschlüsse auf die genetische Konstitution von Familienangehörigen zu. In diesem Fall wird auch das Recht auf informationelle Selbstbestimmung wie auch ein „Recht auf Nichtwissen" diskutiert. Im Bereich der Organoidforschung ist zudem ein spezifischer Informed Consent notwendig (hiPS-Zellen und gewebsspezifische Stammzellen), da eine komplette Anonymisierung der Daten nicht möglich oder erwünscht ist, um z. B. patientenspezifische Therapien zu entwickeln.	**Beitrag:** **Molnár-Gábor (Kap. 8)**

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Problemfeld	These	Indikatoren und Beiträge
	Ethische Dimension <> Ökomische Dimension	
Ethische Implikationen	Forschung – vor allem in den Biowissenschaften und verschärft im biomedizinischen Bereich – generiert Wissen und Anwendungen, die eine Auseinandersetzung mit etwaigen Konsequenzen für den Menschen, die Gesellschaft und die Umwelt verlangen. Dabei spielen soziale oder rechtliche Aspekte ebenso eine Rolle wie ethische Fragen, die es gesellschaftlich zu diskutieren gilt und die u. U. politischen Handlungsbedarf nach sich ziehen. Diskussionswürdige Aspekte ergeben sich im Bereich der Tierethik. Die Frage ist, ob sich die Anzahl von Tierversuchen letztendlich durch beispielsweise Toxizitätstests an Organoiden verringern lässt oder durch mehr Forschung ansteigt. Da bei der Herstellung von Organoiden auch hES-Zellen verwendet werden, greifen die ethischen Argumente der Stammzellforschung. Gerechtigkeits- und Verteilungsfragen sind weitere Dimensionen. Zum einen betrifft es die Allokation von Forschungsgeldern, zum anderen ist der Zugang zu den möglicherweise kostenintensiven patientenspezifischen Therapien u. a. ein wichtiger ethischer Aspekt.	**Beiträge:** **Nicolas/Etoc/Brivanlou (Kap. 5)** **Schicktanz (Kap. 6)**
Status Organoid	Diskutiert werden das ontologische Verständnis, die ethische Beurteilung sowie der rechtliche Status von Organoiden. Hierbei stehen die unterschiedlichen Entwicklungsstufen von Organoiden im Vordergrund. Fragen der Personalität sowie des Bewusstseins werden zudem im Zusammenhang mit der Forschung an Hirnorganoiden sowie sogenannten Embryoiden diskutiert. Des Weiteren spielen Aspekte eine Rolle, die aus der Diskussion um Stammzellforschung im Allgemeinen bereits bekannt sind: Für die Herstellung von für die Organoidforschung verwendeten hES-Zelllinien werden überzählige frühe menschliche Embryonen aus In-vitro-Fertilisationen „verbraucht". Diese sind ohne Implantation in den Uterus nicht lebensfähig. Umstritten ist, ab wann schutzwürdiges menschliches Leben beginnt und nach welchen Kriterien es definiert wird. Von der Definition hängt ab, ob und welche Zellen zu Forschungszwecken genutzt werden dürfen. Das deutsche Embryonenschutzgesetz und das Stammzellgesetz verbieten die Gewinnung von hES-Zellen, erlauben aber unter bestimmten Auflagen den Import bestehender hES-Zell-Linien zu Forschungszwecken.	**Indikatoren:** **Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland für die Forschung mit Organoiden (O-09)** **Beiträge:** **Fagan (Kap. 4)** **Nicolas/Etoc/Brivanlou (Kap. 5)** **Schicktanz (Kap. 6)** **Taupitz (Kap. 7)**

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Problemfeld	These	Indikatoren und Beiträge
Soziale Dimension <> Ökomische Dimension		
Zugang zu Therapien	Beim anvisierten Einsatz etablierter und breiter therapeutischer Anwendung organoidbasierter Medikamente und Maßnahmen stellt sich die Frage nach der Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen und der Bezahlbarkeit von individuellen Gesundheitsleistungen aus ökonomischer Perspektive. Das Problemfeld verweist auf eine mögliche Entwicklung, bei der Therapien als Teil einer kostenintensiven „Spitzenmedizin" nur einer Minderheit zur Verfügung stehen (Zweiklassenmedizin).	
Patentierung wissenschaftlicher Ergebnisse	Patente sind in anwendungsnahen Disziplinen ein Ausdruck innovativen Forschungsgeschehens. Sie stellen in besonderem Maß eine Vernetzung von Wissenschaft und Wirtschaft dar, die durchaus nicht spannungsfrei und stark umstritten ist. Bei Biopatenten, die Organismen oder Teile von ihnen wie z. B. einzelne Gene betreffen, stellt sich zudem die Frage, inwiefern und in welcher Form Leben kommodifiziert werden kann und darf, was auch unter dem Begriff „Patente auf Leben" kritisiert wird. Mögliche Verbote von Patenten könnten unter Umständen negative Auswirkungen auf Forschung und Entwicklung anwendungsbezogener Technologien im Bereich der regenerativen Therapien, der Wirkstoff-Forschung und der Pharmakotoxikologie haben.	**Indikator: Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich der Organoidforschung durch Anmelder/-innen aus Deutschland (O-10)**

9.4 Indikatoren im Bereich der Organoidforschung

Die Indikatoren im Bereich der Organoidforschung wurden den erhobenen Problemfeldern zugewiesen. Mittels standardisierter Datenblätter werden die Indikatoren im Folgenden dargestellt. Auskunft gegeben wird jeweils über die Datenquelle, die Verfügbarkeit der Daten, die Abgrenzung der Bezugsgrößen, die Gliederung der Darstellung sowie der Berechnungshäufigkeit und die Aussagefähigkeit. Der Zeitraum der Erhebung der Indikatoren erfolgte – soweit dies mithilfe der jeweiligen Quelle möglich war – ab dem Jahr 2001, dem Jahr, in dem die IAG *Gentechnologiebericht* ihre Arbeit aufgenommen hat.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

9.4.1 Problemfelder und Zuordnung der Indikatoren

Folgende Problemfelder wurden mithilfe von Indikatoren quantitativ beschrieben:

Forschungsstandort Deutschland

- Förderungen zur Organoidforschung durch den Bund (O-03)
- Fördermaßnahmen der DFG für die Organoidforschung (O-04)
- EU-Fördermaßnahmen mit ausgewiesener deutscher Beteiligung zur Organoidforschung (O-05)
- Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland für die Forschung mit Organoiden (O-09)
- Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich der Organoidforschung durch Anmelder/-innen aus Deutschland (O-10)

Realisierung Forschungsziele

- Anzahl internationaler Fachartikel zur Organoidforschung (O-01)
- Förderungen zur Organoidforschung durch den Bund (O-03)
- Fördermaßnahmen der DFG für die Organoidforschung (O-04)
- EU-Fördermaßnahmen mit ausgewiesener deutscher Beteiligung zur Organoidforschung (O-05)
- Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland für die Forschung mit Organoiden (O-09)

Realisierung medizinischer Zielsetzungen

- Anzahl internationaler Fachartikel zur Organoidforschung (O-01)

Rechtsrahmen

- Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland für die Forschung mit Organoiden (O-09)

Status Organoid

- Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland für die Forschung mit Organoiden (O-09)

Öffentliche Wahrnehmung

- Neuerscheinungen zum Themenbereich Organoide (O-02)
- Printmediale Abbildung des Themenbereichs Organoide (O-06)
- Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland für die Forschung mit Organoiden (O-09)

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

- Steuerung medizinisch-wissenschaftlicher Entwicklungen
- Online-Suchanfragen zur Organoidforschung (O-07)
- Öffentliche Veranstaltungen zum Themenbereich Organoide (O-08)

Patentierung wissenschaftlicher Ergebnisse

- Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich der Organoidforschung durch Anmelder/-innen aus Deutschland (O-10)

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

9.4.2 Indikatoren im Bereich der Organoidforschung

Laufende Nr.: O-01
Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland + Realisierung Forschungsziele

INDIKATOR: ANZAHL INTERNATIONALER FACHARTIKEL ZUR ORGANOIDFORSCHUNG

DATENQUELLE:

PubMed – Zitationsdatenbank. Unter:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov
Zugriff: Juli 2020, Stand: 2019

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Öffentlich.
PubMed ist eine kostenlose Online-Zitationsdatenbank des US-amerikanischen National Center for Biotechnology Information (NCBI). Nach eigenen Angaben führt die Datenbank gegenwärtig ca. 24 Millionen Zitationen für biomedizinische Literatur aus MEDLINE (= Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), einschlägigen Fachzeitschriften und E-Büchern. Generell sind Fachartikel ab 1946 berücksichtigt, z. T. auch ältere. Der Schwerpunkt liegt auf englischsprachiger Literatur. Für die Recherche können zum einen frei gewählte Stichwörter verwendet werden, zum anderen kann der Katalog der „Medical Subject Headings" (MeSH) genutzt werden, der für die Indizierung der PubMed-Zitationen verwendet wird und kontinuierlich von der US-amerikanischen National Library of Medicine (NLM) gepflegt und erweitert wird (vgl. www.nlm.nih.gov/mesh [04.09.2017]).

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche wurde ein einschlägiger MeSH (= organoid) aus dem aktuellen MeSH-Katalog verwendet. Analog zu ähnlichen Indikatoren, die Publikationsaufkommen erfassen, wurde ausschließlich nach englischsprachigen Fachartikeln gesucht. Zusätzlich wurden Erstautorschaften aus Deutschland identifiziert. Die Daten sind hier ab 2001, dem Jahr in dem die IAG *Gentechnologiebericht* seine Arbeit aufgenommen hat, dargestellt.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

a) Jährliche Veröffentlichungen zum Thema Organoide

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

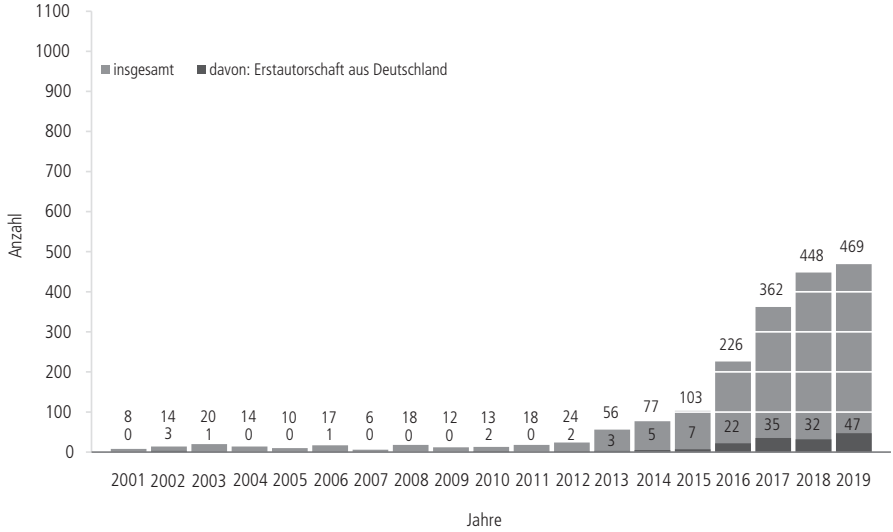
Jährlich.

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator spiegelt die weltweiten Forschungsaktivitäten zu unterschiedlichen Themenbereichen auf dem Gebiet der Organoidforschung wider. Anhand des Umfangs der veröffentlichten Publikationen kann beobachtet werden, wie intensiv ein Themenbereich über die Jahre beforscht wird und welche Länder jeweils eine Vorrangstellung im „internationalen Forschungswettlauf" einnehmen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass trotz des großen Umfangs der Datenbank keine vollständige Erfassung der Zitationen erwartet werden kann: Relevante Veröffentlichungen sind unter Umständen von vornherein nicht in der Datenbank enthalten oder nicht unter den verwendeten MeSH-Kategorien verschlagwortet. Ebenfalls muss beachtet werden, dass eine Veröffentlichung eine gleichwertige Kollaboration von Autoren und Autorinnen mehrerer Länder darstellen kann, wobei die MEDLINE-Datenbank hier nur die Landeszugehörigkeit von Erstautoren und -autorinnen standardmäßig erfasst.
Die Darstellung für 2019 ist möglicherweise unvollständig, da eventuell noch nicht alle Veröffentlichungen in der Datenbank aufgenommen sind.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY - https://www.nomos-elibrary.de/agb

a) Abbildung 2: Jährliche Veröffentlichungen zum Thema Organoide



Quelle: siehe Indikatorenblatt O-01.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Laufende Nr.: O-02
Problemfeld: Öffentliche Wahrnehmung

INDIKATOR: NEUERSCHEINUNGEN ZUM THEMENBEREICH ORGANOIDE

DATENQUELLE:

Online-Katalog der Deutschen Nationalbibliothek. Unter:
https://portal.dnb.de
Zugriff: Januar 2020, Stand: k. A.

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Öffentlich.
Die Nationalbibliothek (DNB) ist eine bundesunmittelbare Anstalt des öffentlichen Rechts. Ihre Aufgabe ist die Archivierung und bibliografische Erfassung in Deutschland veröffentlichter Medienwerke (Monografien, Zeitungen, Zeitschriften, Loseblattwerke, Karten, Musikalien, Tonträger, elektrische Publikationen). Darüber hinaus werden auch im Ausland veröffentlichte deutschsprachige Medienwerke, im Ausland veröffentlichte Übersetzungen deutschsprachiger Medienwerke, fremdsprachige Medienwerke über Deutschland sowie Exilpublikationen deutschsprachiger Emigranten und Emigrantinnen zwischen 1933 und 1950 erfasst. Seit 2006 werden zusätzlich Online-Publikationen systematisch berücksichtigt. Der Katalog der DNB erlaubt eine kostenlose Recherche innerhalb der umfassenden Bibliotheksbestände seit 1913. Nach Anbieterangaben werden eingegangene Publikationen mit einer Bearbeitungszeit von ca. einem Monat in den Katalog und in die Deutsche Nationalbibliothek eingetragen.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche relevanter Titel wurden die Suchbegriffe „Organoid*" im Modus „Expertensuche" im gesamten Bestand des Katalogs der Deutschen Nationalbibliothek ab 2001 (Beginn der IAG *Gentechnologiebericht*) gesucht. Da es sich um eine Suche nach einem speziellen Begriff handelt, wurde eine über die Titelfelder hinausgehende Suchfunktion (Index = woe) verwendet. Im Bestand vermerkte Hochschulschriften wurden ausgenommen, da sie für den interessierten Laien schwer zugänglich sind. Generell ausgeschlossen wurden auch Periodika sowie Normdaten für einzelne Personen, Organisationen, Veranstaltungen, Geografika, Sachbegriffe und Werktitel, die im Katalog der DNB geführt werden, sowie Doppelnennungen (Print- und Online-Publikation). Englischsprachige Medien wurden im Vergleich zu Recherchen in vorherigen Publikationen der IAG *Gentechnologiebericht* mit aufgenommen, da verstärkt englischprachig veröffentlicht wird – auch mit dem Ziel der Ansprache einer breiten Öffentlichkeit. Es wurde keine weiterführende qualitative Filterung der Suchergebnisse vorgenommen.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

a) Anzahl an Neuerscheinungen zum Stichwort „Organoid*"

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

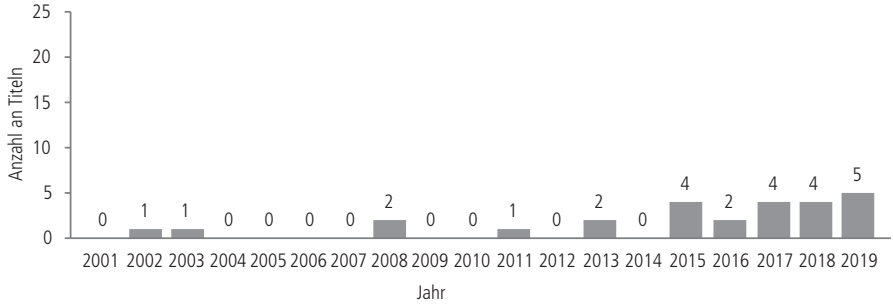
Jährlich.

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator dokumentiert die publizistische Dichte für die verschiedenen Themenbereiche. Er zählt diejenigen Materialien, die auch der interessierten Öffentlichkeit frei zur Verfügung stehen. Über die (etwa in Fachjournalen geführte) wissenschaftsinterne Aushandlung liefert er keine Aussage. Da die Suchbegriffe die Themenbereiche unterschiedlich gut abdecken, ist der direkte Vergleich der Themen untereinander nur begrenzt aussagekräftig.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

a) Abbildung 3: Anzahl an Neuerscheinungen zum Stichwort „Organoid*“



Quelle: siehe Indikatorenblatt O-02.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Laufende Nr.: O-03
Problemfeld: Realisierung Forschungsziele + Forschungsstandort Deutschland

INDIKATOR: FÖRDERUNGEN DER ORGANOIDFORSCHUNG DURCH DEN BUND

DATENQUELLE:

Datenbank Förderkatalog des Bundes
http://foerderportal.bund.de/foekat/
Zugriff: 03.02.2020; Stand: 03.02.2020

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Öffentlich.
In der Datenbank Förderkatalog des Bundes werden der Öffentlichkeit Informationen zu abgeschlossenen und laufenden Vorhaben der Projektförderung durch den Bund bereitgestellt. Die Datenbank enthält Vorhaben folgender Bundesministerien: Bundesministerium für Bildung und Forschung, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit, Bundesministerium für Wirtschaft und Energie, Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Bundesministerium für Verkehr und digitale Infrastruktur, Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Die Daten stammen aus einer Datenbank-Recherche beim Bund. In die Suchmasken eingegeben wurden in mehreren Schritten das Stichwort „organoid". Die Suche wurde angewendet auf alle Vorhaben.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

a) Förderhöhe durch den Bund für Organoidforschung insgesamt

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

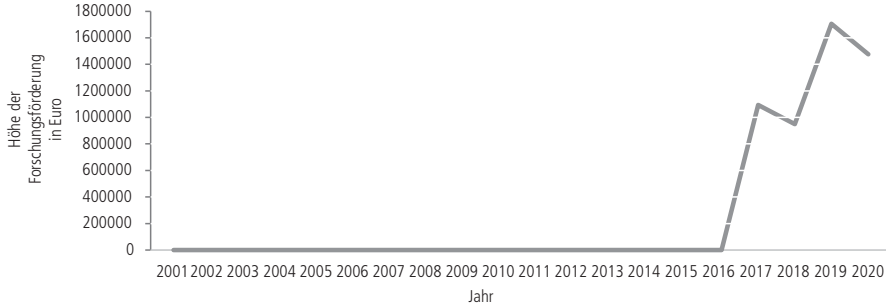
Jährlich.

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator gibt Auskunft über die Höhe der Förderungen im Bereich Organoidforschung durch den Bund. Die Datenbank Förderkatalog gibt nach eigenen Angaben keine 100%ige Abdeckung aller in den genannten Ministerien bewilligten Zuwendungsfällen, da jedes Ressort eigenverantwortlich entscheidet, welche Zuwendungsbereiche in den Förderkatalog gestellt werden. Die Darstellung ab 2020 ist unvollständig, da ab diesem Jahr noch Förderungen hinzu kommen können, die noch nicht in der Datenbank stehen. Die ab 2019 gelisteten Dateneinträge ergeben sich aus längeren Laufzeiten von Projekten, die bis 2020 im Förderkatalog eingetragen wurden. Unter „Thema" ist nicht immer benannt, um welche Art der Organoidforschung es sich handelt. Die folgende Abbildung kann somit nur als grobe Tendenz verstanden werden.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

a) Abbildung 4: Förderhöhe durch den Bund für Organoidforschung insgesamt



Förderung der Organoidforschung insgesamt. Die Daten ab 2020 sind unvollständig.

Quelle: siehe Indikatorenblatt O-03.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Laufende Nr.: O-04
Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland + Realisierung Forschungsziele

INDIKATOR: FÖRDERMASSNAHMEN DER DFG FÜR DIE ORGANOIDFORSCHUNG

DATENQUELLE:

GEPRIS – Geförderte Projekte Informationssystem. Unter:
http://gepris.dfg.de
Zugriff: Februar 2020, Stand: k. A.

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Öffentlich.
GEPRIS ist eine Internetplattform, die über die Fördermaßnahmen der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) informiert. Laut DFG sind hier Daten zu bewilligten Projekten aus allen DFG-Förderprogrammen seit dem 01.01.1999 aufgeführt. Die Datenbank wird fortlaufend aktualisiert. Der Zugang ist kostenlos. Es werden keine Fördersummen für einzelne Projekte in GEPRIS ausgewiesen.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche relevanter DFG-geförderter Projekte wurde das Stichwort „Organoid" verwendet („Suche" in „Projekte" exkl. geförderter Teilprojekte, inkl. Projekte ohne Abschlussbericht). Es wurde keine weiterführende qualitative Filterung der Suchergebnisse vorgenommen. Es wurden alle abgeschlossenen und laufenden Projekte ab 2001 (Beginn der IAG *Gentechnologiebericht*) recherchiert.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

a) Anzahl an pro Jahr DFG-geförderten Projekten zum Themenbereich Organoidforschung

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

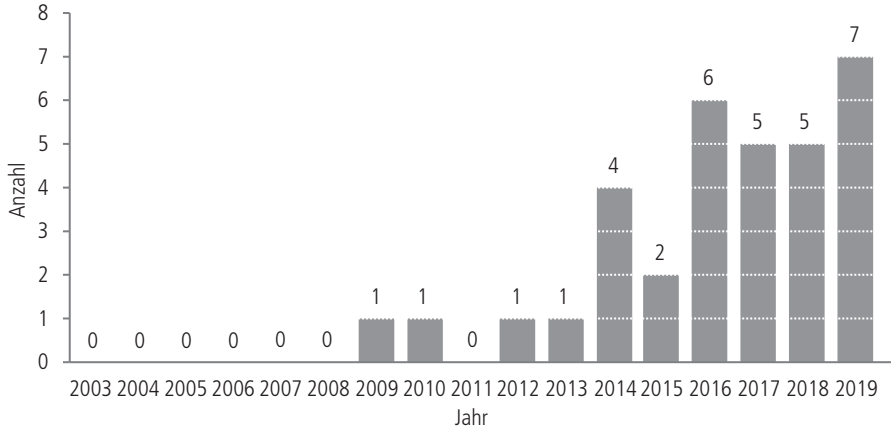
Jährlich.

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) versteht sich als Selbstverwaltungsorgan der deutschen Forschung. Sie stellt eine wichtige Fördereinrichtung für die Wissenschaft in Deutschland dar – vor allem in Hinblick auf den stetig zunehmenden Stellenwert der Einwerbung von Drittmitteln an Hochschulen und außeruniversitären Forschungsinstituten. Das Ausmaß der DFG-Förderung erlaubt Rückschlüsse auf das wissenschaftliche und wirtschaftliche Potenzial des Feldes. Für eine umfassende Beurteilung ist eine langfristige Beobachtung angezeigt. Zudem sind in diesem Zusammenhang weitere Quellen der Finanzierung zu berücksichtigen. Die Summe der begonnenen Förderungen gibt Aufschluss über die Anzahl durchgeführter Vorhaben, sagt jedoch nichts darüber aus, ob diese Vorhaben noch laufen oder bereits abgeschlossen sind.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

a) Abbildung 5: Anzahl an pro Jahr DFG-geförderten Projekten zum Themenbereich Organoidforschung



Quelle: siehe Indikatorenblatt O-04.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Laufende Nr.: O-05
Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland + Realisierung Forschungsziele

INDIKATOR: EU-FÖRDERMASSNAHMEN MIT AUSEGEWIESENER DEUTSCHER BETEILIGUNG ZUR ORGANOIDFORSCHUNG

DATENQUELLE:

CORDIS – Forschungs- und Entwicklungsinformationsdienst der Gemeinschaft. Unter:
http://cordis.europa.eu/projects/home_de.html
Zugriff: Januar 2020, Stand: siehe einzelne Projektdarstellungen auf CORDIS.

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Öffentlich.
CORDIS ist eine Internetplattform, die über die Fördermaßnahmen der Europäischen Union (EU) im Bereich Forschung und Entwicklung informiert. Es ist die wichtigste Informationsquelle für EU-finanzierte Projekte seit 1990. Der Zugang ist kostenlos. Über CORDIS werden u. a. die aktuellen Rahmenprogramme für Forschung und technologische Entwicklung der EU umgesetzt.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche relevanter EU-geförderter Projekte wurde das Stichwort „Organoid" in der CORDIS-Datenbank gesucht. Es wurden nur Suchergebnisse berücksichtigt, die Deutschland als Koordinierenden bzw. Teilnehmenden ausweisen. Es wurde keine weiterführende qualitative Filterung der Suchergebnisse vorgenommen. Die aufgeführten Detailinformationen der einzelnen Projekte wurden den verlinkten Projektbeschreibungen auf CORDIS entnommen. Die Suche wurde auf das 6. (2002–2007) und 7. (2007–2013) Forschungsrahmenprogramm der EU sowie auf deren Nachfolgerprogramm Horizon 2020 (2014–2020) beschränkt, die die gegenwärtige Laufzeit der IAG G*entechnologiebericht* abdecken. Dabei ist zu beachten, dass Projekte möglicherweise anders verschlagwortet wurden und mit den verwendeten Suchbegriffen nicht auffindbar waren.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

a) Anzahl EU-geförderter Forschungsprojekte in FP6/FP7/Horizon 2020
b) Höhe der EU-Förderung (in Mio. Euro) in FP6/FP7/Horizon 2020

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

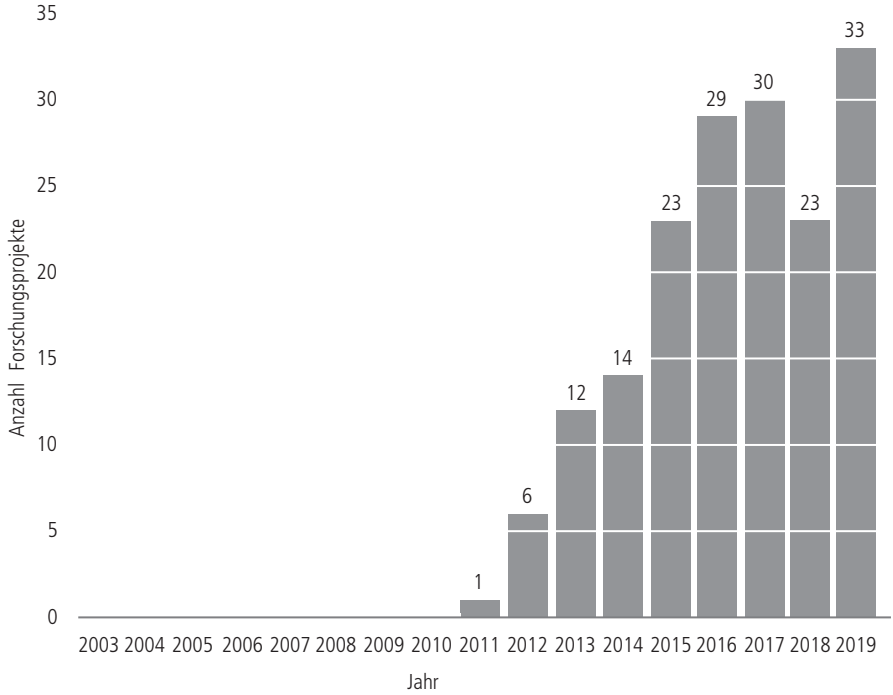
Jährlich.

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Die EU-Forschungsrahmenprogramme können als wichtigstes Instrument der EU zur Förderung von Forschungs- und Entwicklungsmaßnahmen verstanden werden. Das Ausmaß der Forschungsförderung durch die EU erlaubt Rückschlüsse auf das wissenschaftliche und wirtschaftliche Potenzial der Organoidforschung, die auf europäischer Ebene angesiedelt sind. Zu einer umfassenden Beurteilung ist eine langfristige Beobachtung angezeigt. Zudem sind in diesem Zusammenhang weitere Quellen der öffentlichen Finanzierung zu berücksichtigen.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

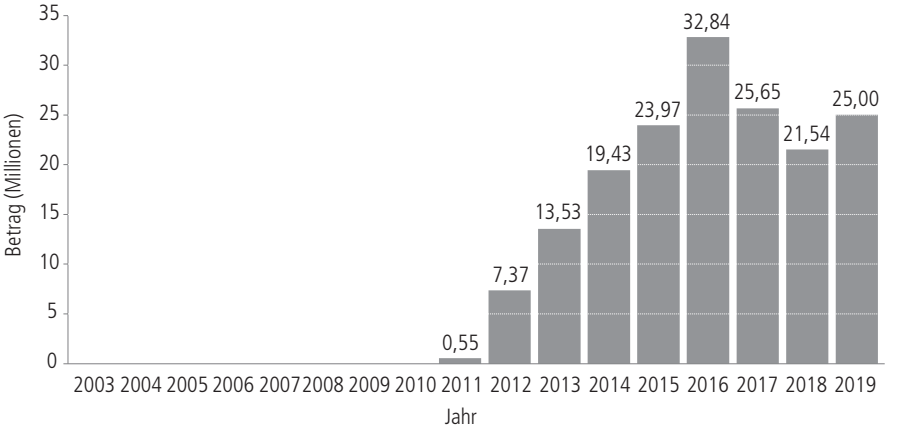
a) Abbildung 6: Anzahl EU-geförderter Forschungsprojekte in FP6/FP7/Horizon 2020



Quelle: siehe Indikatorblatt O-05.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

b) Abbildung 7: Höhe der EU-Förderung (in Mio. Euro) in FP6/FP7/Horizon 2020



Quelle: siehe Indikatorenblatt O-05.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Laufende Nr.: O-06
Problemfeld: Öffentliche Wahrnehmung

INDIKATOR: PRINTMEDIALE ABBILDUNG DES THEMEBEREICHS ORGANOIDE

DATENQUELLE:

Frankfurter Allgemeine Zeitung. Unter: www.faz.net
Süddeutsche Zeitung. Unter: www.sueddeutsche.de
Die Zeit. Unter: www.zeit.de
Der Spiegel. Unter: www.spiegel.de
Zugriff (alle): Dezember 2019, Stand: 2019

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Mehrheitlich öffentlich.
Die Recherche in den Online-Archiven der ausgewählten deutschen Zeitungen und Zeitschriften ist überwiegend, jedoch nicht ausschließlich, kostenlos zugänglich. Beiträge zu den ausgewählten Suchbegriffen können tagesaktuell recherchiert werden, jedoch können einige Presseartikel nur kostenpflichtig abgerufen werden.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche relevanter Printartikel und Online-Artikel wurde das Stichwort „Organoid*" im Volltext ab 2001 (Beginn der IAG *Gentechnologiebericht*) überregional gesucht. In anderen Medien erschienene Beiträge wurden dabei nicht berücksichtigt. Es wurde keine weiterführende qualitative Filterung der Suchergebnisse vorgenommen.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

a) Anzahl der Printartikel zum Suchbegriff „Organoid*"
b) Anzahl der Online-Artikel zum Suchbegriff „Organoid*"

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

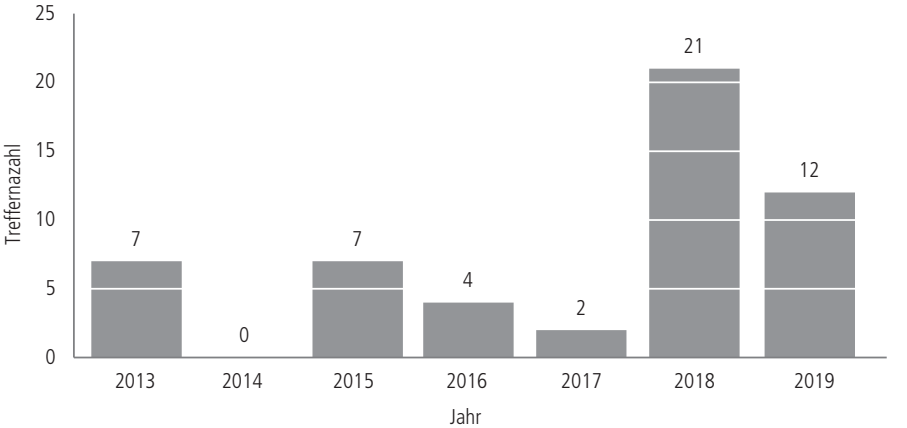
Jährlich.

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator dokumentiert die Dichte der öffentlichen Berichterstattung zu den gesuchten Stichworten im dargestellten Zeitraum in ausgewählten überregionalen Printmedien und deren Online-Angeboten. Diese erreichen – das dokumentieren die Auflagezahlen – eine Vielzahl an Menschen in ganz Deutschland, die sich auf diesem Weg über den Themenbereich informieren können.

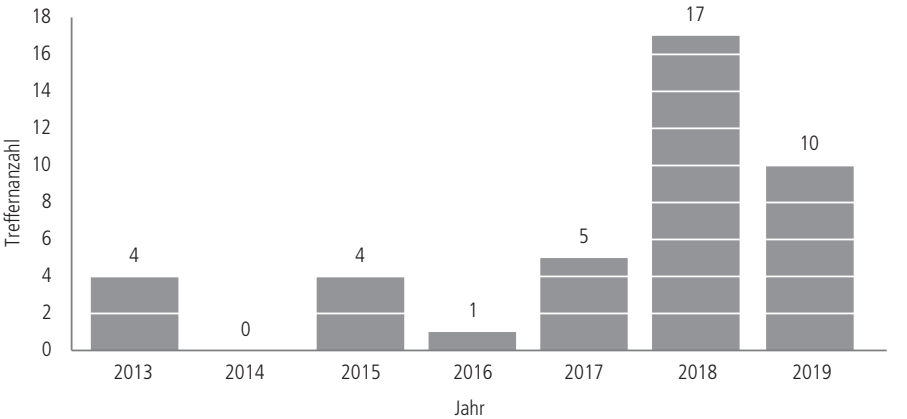
https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

a) Abbildung 8: Anzahl der Printartikel zum Suchbegriff „Organoid*"



Quelle: siehe Indikatorenblatt O-06.

a) Abbildung 9: Anzahl der Online-Artikel zum Suchbegriff „Organoid*"



Quelle: siehe Indikatorenblatt O-06.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Laufende Nr.: O-07
Problemfeld: Öffentliche Wahrnehmung

INDIKATOR: ONLINE-SUCHANFRAGEN ZUR ORGANOIDFORSCHUNG

DATENQUELLE:

Google Trends. Unter:
https://www.google.com/trends/
Zugriff: Januar 2020, Stand: Januar 2020

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Öffentlich.
Kostenloses Online-Analyse-Tool der Firma Google, das einen prozentualen Anteil der Sucheingaben in die Google-Websuche analysiert. Der verwendete Analysealgorithmus und absolute Zahlen zu den Suchanfragen sind nicht öffentlich zugänglich. Daten ab 2004 sind einsehbar und spiegeln die Nachfrage eines bestimmten Suchbegriffs in Relation zum gesamten Suchaufkommen in Google innerhalb einer ausgewählten Zeitspanne. Die Werte werden normiert von 0 bis 100 dargestellt, wobei 100 den Datenpunkt mit der höchsten relativen Nachfrage innerhalb der ausgewählten Zeitspanne kennzeichnet. Regionale Unterschiede im gesamten Suchaufkommen werden ebenfalls normalisiert, um Vergleichbarkeit zwischen einzelnen Ländern zu ermöglichen. Nicht für alle Suchbegriffe liegen ausreichend Daten vor („Suchvolumen ist zu gering" = 0). Vorhandene Daten können bei Anmeldung mit einem Google-Konto als CSV-Datei exportiert werden. Es besteht die Möglichkeit, Suchergebnisse nach Regionen (Länder, Städte) und festgelegten Sachkategorien zu filtern. Zudem können mehrere Stichworte gleichzeitig abgefragt werden.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche wurde zuerst das Stichwort „Organoid" verwendet (Trunkierungen wie organoid* sind nicht möglich). Es wurden die Daten für Deutschland im Zeitraum Januar 2004 bis Januar 2020 gesucht; alle Kategorien wurden einbezogen. Die Angaben für die einzelnen Monate wurden händisch übernommen.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

a) Relative Nachfrage nach dem Stichwort „Organoid" in der Google-Websuche Deutschland

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

Monatlich.

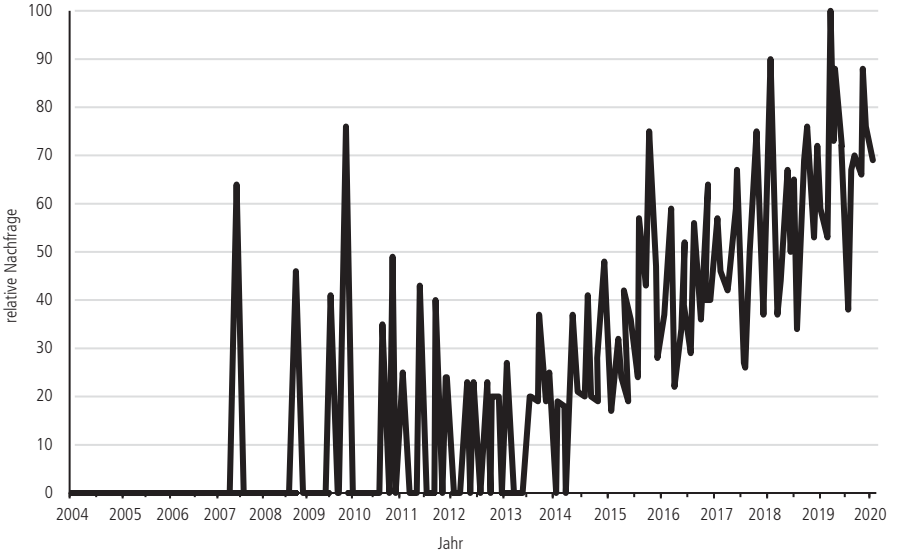
AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Die Mehrheit der Bevölkerung in Deutschland nutzt mittlerweile das Internet fast täglich für private Zwecke (85% in 2015, www.destatis.de [22.03.2016]): u. a. für die Suche nach Informationen und zur Aneignung von Wissen. Zentral ist hierbei das Auffinden der Daten, eine erste Anlaufstelle sind meist Internet-Suchmaschinen; in Deutschland wird überwiegend Google genutzt (http://de.statista.com [22.03.2016]). Online-Suchanfragen werden daher als Indikator für das öffentliche Interesse für bestimmte Themen gewertet. Suchmaschinen-Daten werden entsprechend bereits wirtschaftlich und wissenschaftlich genutzt, z. B. für Marketingzwecke oder für epidemiologische Fragestellungen. Die in Google Trends abgebildete relative Nachfrage nach den Stichwörtern in der Google-Websuche dokumentiert das öffentliche Interesse an den Themen über die Jahre. Es ist dabei zu beachten, dass der Analysealgorithmus von Google Trends und etwaige Weiterentwicklungen nicht einsehbar sind. Auch sind keine absoluten Zahlen erhältlich. Ein Aufwärtstrend des relativen Suchvolumens bedeutet daher nicht unbedingt eine quantitative Zunahme der Suchanfragen zum jeweiligen Stichwort. Auch beruhen die Trend-Berechnungen nur auf Stichproben, was bei wenig nachgefragten Stichworten problematisch ist. Die mögliche Mehrdeutigkeit von Suchbegriffen ist ebenfalls zu berücksichtigen. Das hier verwendete Stichwort und der Filter auf Deutschland stellen allerdings einen eindeutigen Themenbezug sicher.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Aus den Daten ist nicht direkt ersichtlich, aus welchem Anlass oder über welchen Aspekt des Themengebiets konkret Informationen gesucht wurden.

a) Abbildung 10: Relative Nachfrage nach dem Stichwort „Organoid" in der Google-Websuche Deutschland



Quelle: siehe Indikatorenblatt O-07.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Laufende Nr.: O-08
Problemfeld: Öffentliche Wahrnehmung

INDIKATOR: ÖFFENTLICHE VERANSTALTUNGEN ZUM THEMENBEREICH ORGANOIDE

DATENQUELLE:

Informationsdienst Wissenschaft e. V. Unter:
www.idw-online.de
Zugriff: Januar 2020, Stand: Januar 2020.

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Öffentlich.
Der Informationsdienst Wissenschaft e. V. (idw) betreibt ein öffentlich zugängliches Internetportal für Pressemitteilungen und Veranstaltungsankündigungen von mehreren Hundert angeschlossenen wissenschaftlichen Einrichtungen, Vereinen und Unternehmen.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche wurden im idw-Archiv Veranstaltungen in Deutschland zum Suchbegriff „Organoid*" recherchiert. Die Trefferliste wurde anschließend für thematisch einschlägige Veranstaltungen händisch gefiltert, die sich gezielt an die Öffentlichkeit im Sinne interessierter Bürger/-innen, an die Politik, Entscheidungsträger/-innen sowie an die Presse richteten. Geschlossene Fachtagungen wurden nicht aufgenommen. Mehrfache Ankündigungen einer Veranstaltung wurden zusammengefasst. Die Daten werden hier ab 2011 dargestellt, da die Daten nur bis 2011 rückzuverfolgen sind.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

a) Anzahl an öffentlichen Veranstaltungen zum Thema Organoidforschung

BERECHUNGSHÄUFIGKEIT:

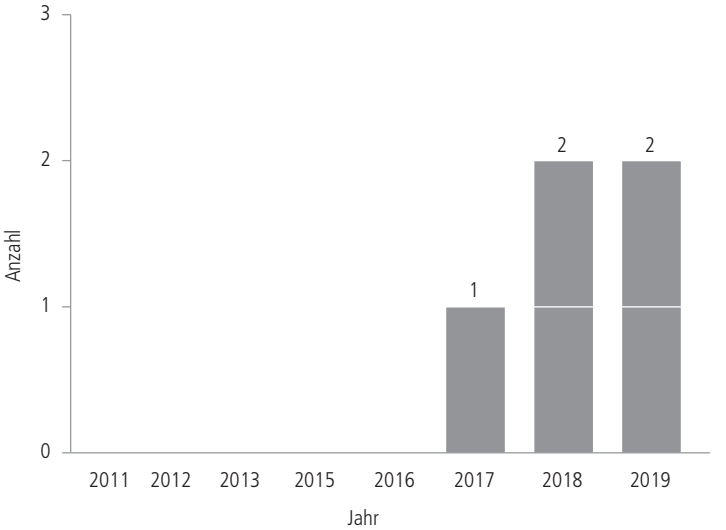
Jährlich.

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Öffentliche Veranstaltungen können als Indiz für die Kommunikationsbereitschaft der Forschungsgemeinschaft gesehen werden. Fachergebnisse der Öffentlichkeit allgemeinverständlich vorzustellen und mit ihr über die gesellschaftlichen Implikationen einer Gentechnologie (hier: Organoidforschung) zu diskutieren, stellt ein wichtiges Mittel der Wissenschaftskommunikation innerhalb der Gesellschaft dar. Neben der Wissenschaft werden weitere Interessengruppen aus Politik, Wirtschaft und Zivilgesellschaft sichtbar, die in einem Bereich der Gentechnologien den Dialog mit der Öffentlichkeit suchen.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

a) Abbildung 11: Anzahl an öffentlichen Veranstaltungen zum Thema Organoidforschung



Quelle: siehe Indikatorenblatt O-08.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Laufende Nr.: O-09
Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland + Realisierung Forschungsziele + Rechtsrahmen + Status Organoid + Steuerung medizinisch-wissenschaftlicher Entwicklungen

INDIKATOR: IMPORTE VON hES-ZELL-LINIEN NACH DEUTSCHLAND FÜR DIE FORSCHUNG MIT ORGANOIDEN

DATENQUELLE:

Stammzellregister gemäß § 11 Stammzellgesetz (StZG) des Robert Koch-Instituts (RKI). Unter:
http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html
Zugriff: Januar 2020, Stand: Januar 2020

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Öffentlich.
Zur Gewährleistung der notwendigen Transparenz im Umgang mit importierten humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) für Forschungszwecke, führt das Robert Koch-Institut (RKI) als zuständige Behörde gemäß § 11 StZG ein öffentlich zugängliches Register. Dieses bietet einen Überblick über die forschungstechnische Verwendung der Stammzellen sowie gleich gelagerter Forschungsvorhaben in Deutschland, indem Angaben über die hES-Zellen und die Grunddaten der genehmigten Forschungsvorhaben erfasst und aufgelistet werden.
Durch das StZG wurde bis August 2008 die deutsche Forschung mit hES-Zellen auf solche hES-Zell-Linien beschränkt, die vor dem damals gültigen Stichtag (01.01.2002) aus „überzähligen" Embryonen im Rahmen der In-vitro-Fertilisations (IVF) gewonnen wurden. Seit dem 21.08.2008 gilt als Stichtag der 01.05.2007.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Der Indikator beruht auf einer Recherche im Stammzellregister des RKI für den Zeitraum 2002 bis 2020. Erfasst wurden jeweils die Anzahl der Genehmigungen für den angegebenen Zeitraum sowie die jährlichen Neugenehmigungen. Auf eine detaillierte Darstellung einzelner Genehmigungen (siehe Müller-Röber et al., 2009: 76f.) wird aufgrund der Übersichtlichkeit verzichtet. Gesucht wurde zudem nach dem Begriff „Organoid*". Weiterhin dokumentiert der Indikator die jährliche Anzahl eingeführter hES-Zell-Linien nach Bundesland für den oben genannten Zeitraum, die durchschnittliche Anzahl importierter hES-Zell-Linien nach Bundesland sowie die Anzahl und Herkunft der nach Deutschland eingeführten hES-Zell-Linien. Mehrfachzählungen der einzelnen Stammzelllinien sind möglich, da dieselben Linien mehrfach eingeführt werden können.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

a) Anzahl der in Deutschland erteilten Genehmigungen auf Import und/oder Verwendung humaner embryonaler Stammzellen im Bereich Organoidforschung
b) Importierte hES-Zell-Linien nach Bundesland und Jahr
c) Anzahl der importierten hES-Zell-Linien nach Herkunftsland und Jahr

BERECHUNGSHÄUFIGKEIT:

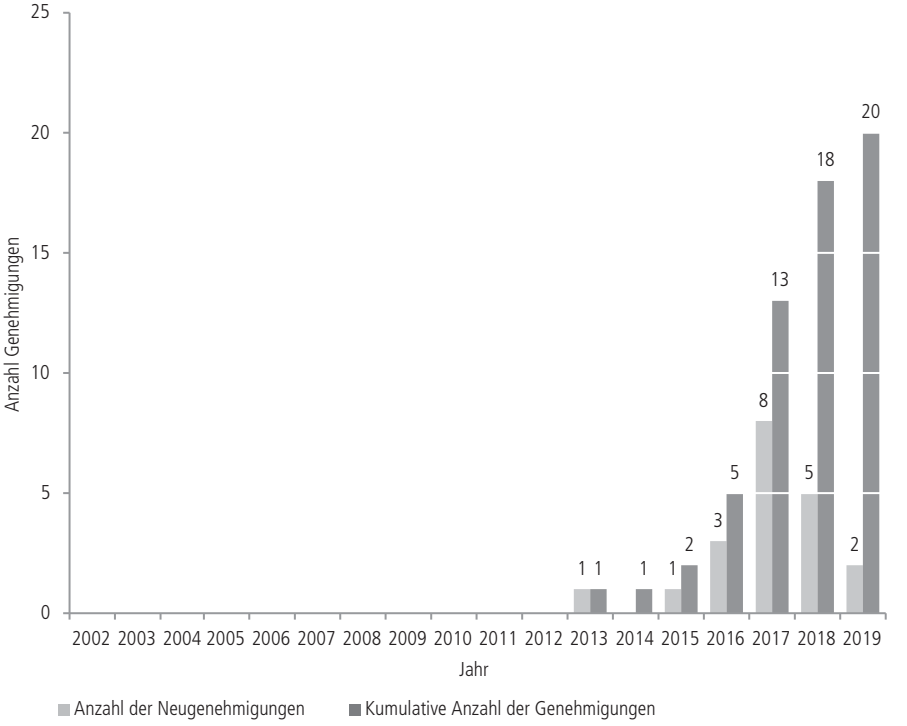
Jährlich.

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator lässt Rückschlüsse zu, in welchem Jahr wie viele hES-Zell-Linien je Bundesland und durchschnittlich je forschender Institution des jeweiligen Bundeslandes importiert wurden. Zusätzlich beleuchtet er die Herkunft der einzelnen importierten hES-Zell-Linien und listet entsprechend die Exportländer auf. Der Indikator erlaubt mithin nähere Einsicht in den Umfang der Forschung an hES-Zellen in Deutschland, lässt darüber hinaus aber auch Rückschlüsse auf die internationale Vernetzung der hES-Zell-Forschung zu und ist damit ein Gradmesser für die Aktivitäten zur hES-Zell-Forschung in Deutschland.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

a) Abbildung 12: Anzahl der in Deutschland erteilten Genehmigungen auf Import und/oder Verwendung humaner embryonaler Stammzellen im Bereich Organoidforschung



Quelle: siehe Indikatorenblatt O-09.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

b) Tabelle 5: Importierte hES-Zell-Linien nach Bundesland und Jahr

Bundesland	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Summe
Nordrhein-Westfalen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	16	33	0	60
Niedersachsen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7
Bayern	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26	0	0	26
Baden-Württemberg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
Sachsen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	4
Berlin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	2	20	0	26
Hessen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0	20
Hamburg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Saarland	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sachsen-Anhalt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rheinland-Pfalz	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thüringen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Schleswig-Holstein	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Importe insges.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	7	13	64	53	5	146

Stichtag für Recherche: 20.02.20. Umzüge der Antragsteller in andere Bundesländer und entsprechende Mitnahmen der Genehmigungen wurden nicht berücksichtigt. Jeweils aktualisierte Daten; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich. Die Farbschattierung kennzeichnet den Umfang an importierten hES-Zell-Linien:

0	≥ 1	≥ 10	≥ 20

Quelle: siehe Indikatorblatt O-09.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

c) Tabelle 6: Anzahl der importierten hES-Zell-Linien nach Herkunftsland und Jahr

Herkunftsland	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Summe
USA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	4	7	42	23	5	83
Singapur	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	3	6	0	11
Schweden	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	9	0	0	12
Israel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	2	0	0	6
Großbritannien	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	8	12	0	21
Japan	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Australien	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	12
Griechenland	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Belgien	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Importe insges.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	7	13	64	53	5	146

Stichtag für Recherche: 20.02.20. Die Farbschattierung kennzeichnet den Umfang an importierten hES-Zell-Linien.

0	≥ 1	≥ 10	≥ 50

Quelle: siehe Indikatorblatt O-09.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Laufende Nr.: O-10
Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland + Patentierung wissenschaftlicher Ergebnisse

INDIKATOR: ANZAHL DER PATENTANMELDUNGEN IM BEREICH ORGANOIDFORSCHUNG DURCH ANMELDER/-INNEN AUS DEUTSCHLAND

DATENQUELLE:

Datenbank DEPATISnet des Deutschen Patent- und Markenamtes. Unter:
http://depatisnet.dpma.de/
Zugriff: Juli 2020, Stand: k.A.

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Öffentlich.
DEPATISnet ist eine Datenbank des Deutschen Patent- und Markenamtes. Sie ermöglicht nach eigenen Angaben Recherchen zum Stand der Technik aus aller Welt, die in der Patentliteratur veröffentlicht wurden.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Die Daten stammen aus einer Datenbank-Recherche beim Deutschen Patentamt; sie wurden über eine Expertensuche mit folgenden Suchalgorithmen erhoben (AY = Anmeldejahr; TI = Titel; PA = DE (Anmelder/-innen mit Länderkürzel DE); jeweils für die Jahre 2001 bis 2019; AY = 2001 UND TI = „Organoid?" UND PA = DE).

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

a) Patentanmeldungen im Bereich der Organoidforschung durch Anmelder/-innen in Deutschland (nach Titel-Stichwort und Anmeldejahr)

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

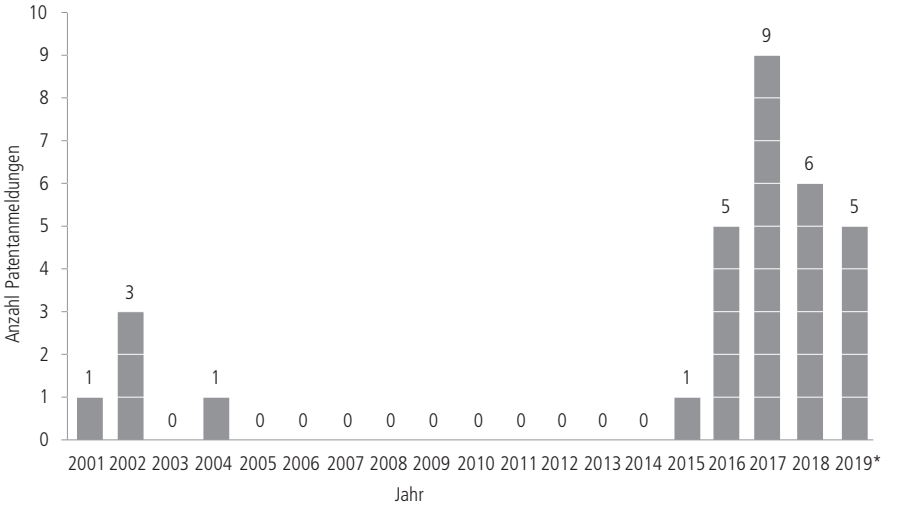
Jährlich.

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Die Anzahl der Patente kann sowohl als Gradmesser für die wissenschaftliche Aktivität sowie als Frühindikator für die wirtschaftliche Etablierung der Entwicklungen im Bereich der Organoidforschung dienen. Der Indikator liefert jedoch keine Informationen über die reale wissenschaftliche oder wirtschaftliche Bedeutung eines Patentes oder den Grad seiner Anwendung. Allgemein erlaubt ein Patent seinem Inhaber die ausschließliche kommerzielle Nutzung der Erfindung für einen bestimmten Zeitraum. Dies bedeutet, dass Wettbewerbende vor Ablauf des Patentschutzes keinen kommerziellen Gebrauch von der Erfindung machen dürfen, es sei denn, der oder die Patentinhaber/-in erlaubt dies durch die Vergabe von Lizenzen. Nur Erfindungen, die neu sind, die eine Lösung für ein technisches Problem darstellen, auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen und die gewerblich angewendet werden können, sind patentfähig. Entdeckungen dagegen können nicht patentiert werden. Spätestens 18 Monate nach Patentanmeldung müssen Einzelheiten der Erfindung veröffentlicht werden. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass wissenschaftliche und technologische Kenntnisse der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden und der verfügbare Wissensstand erhöht wird. Darüber hinaus wird durch dieses Vorgehen ein freier und offener Austausch von Informationen gefördert. Patente und Lizenzen schaffen Anreize für Forschungen und Investitionen. Durch die Möglichkeit der alleinigen Vermarktung der Innovation für einen festen Zeitraum, wächst die Bereitschaft der Unternehmen, höhere finanzielle Risiken für langwierige Forschungs- und Entwicklungsarbeit einzugehen.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

a) Abbildung 13: Patentanmeldungen im Bereich der Organoidforschung durch Anmelder/-innen aus Deutschland (nach Titel-Stichwort und Anmeldejahr)



*Offenlegung der Patente noch nicht vollständig erfolgt.

Quelle: siehe Indikatorenblatt O-10.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

9.4.3 Zusammenfassung

Basierend auf der Problemfeldanalyse und der Indikatorenerhebung im Bereich der Organoidforschung lassen sich folgende Entwicklungen aufzeigen und Perspektiven ableiten:

- Auf dem Gebiet der Organoidforschung ist seit dem Jahr 2013 ein steter Anstieg der nationalen und internationalen Fachpublikationen zu verzeichnen (O-01). Der Anteil der Artikel mit deutscher Erstautorschaft steigt parallel an. Von 2001 bis 2012 wurden auf geringerem Niveau Publikationen veröffentlicht. Die Anzahl der Artikel mit deutscher Erstautorschaft ist während des gesamten Untersuchungszeitraumes von 2001 bis 2019 verhältnismäßig gering.
- Die Recherche populärwissenschaftlicher bzw. an die interessierte Öffentlichkeit adressierter Neuerscheinungen in der Datenbank der Deutschen Nationalbibliothek (Stichwort: „Organoid") ergibt, dass die Anzahl der Publikationen zunimmt; allerdings auf geringem Niveau (O-02). In den Jahren 2015, 2017, 2018 sowie 2019 sind vier bzw. fünf Neuerscheinungen zum Thema verzeichnet; zudem gibt es Jahre, in denen keine Publikationen veröffentlicht wurden.
- Wirft man einen Blick auf die nationale und europäische Forschungslandschaft, kann man feststellen, dass die Förderung durch den Bund im Jahr 2017 startete (O-03). Die Deutsche Forschungsgemeinschaft begann die Projektförderung bereits im Jahr 2009; seitdem steigt die Anzahl der geförderten Projekte stetig an (O-04). Die Fördermaßnahmen der europäischen Union (EU) startete im Jahr 2011. Die Zahl der Projekte nahm stetig zu (außer im Jahr 2018). Die Fördersummen erreichten im Jahr 2016 ihren Höhepunkt (O-05).
- Das Thema ist in der Berichterstattung präsent. *Der Spiegel*, *Die Zeit*, *SZ* und *FAZ* (online und Print) berichten über die Organoidforschung: Vor allem im Jahr 2018 fand eine vermehrte Auseinandersetzung mit diesem Thema statt (O-06).
- Die relative Anzahl der Suchanfragen zur Organoidforschung bei Google ist ein Indikator für das allgemeine gesellschaftliche Interesse. Seit dem Jahr 2013 nehmen diese Suchanfragen zu (O-07).
- Bei der Suche nach öffentlichen Veranstaltungen in Deutschland zum Thema ist auffällig, dass erst seit 2017 und dann auch nur sehr wenige Veranstaltungen durchgeführt worden sind (O-08).
- Die Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland für die Forschung mit Organoiden (O-09) starteten im Jahr 2013. Bis Ende 2019 wurden 20 Genehmigungen für entsprechende Forschungsvorhaben vom Robert Koch-Institut erteilt. Besonders aktiv sind die Bundesländer Nordrhein-Westfalen, Bayern, Berlin und Hessen. Die

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Anzahl der Genehmigungen hatte ihren Höchststand im Jahr 2017. Die importierten hES-Zellen stammten aus 9 Ländern. Die meisten Importe erfolgten aus den USA, gefolgt von Großbritannien, Singapur, Schweden und Australien.

- Die Zahl der Patentanmeldungen durch Anmelder/-innen aus Deutschland nahm im Zeitraum von 2015 bis 2017 zu, danach allerdings wieder ab (O-10). Davor gab es lediglich in den Jahren 2001, 2002 und 2004 vereinzelte Patentanmeldungen.

9.5 Literatur

Der Spiegel (2018): Forscher züchten Mensch-Ratten-Chimäre – So weit sind Frankensteins Erben schon. 02.01.2018. Unter: https://www.spiegel.de/spiegel/mensch-ratten-chimaeren-was-darf-die-wissenschaft-a-1185505.html [11.03.2020].

Diekämper, J./Hümpel, A. (2015): Einleitung: Gentechnologien in Deutschland im Langzeit-Monitoring. In: Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.): Dritter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie. Nomos, Baden-Baden: 13–23.

Domasch, S./Boysen, M. (2007): Problemfelder im Spannungsfeld der Gendiagnostik. In: Schmidtke, J. et al. (Hrsg.): Gendiagnostik in Deutschland. Forum W, Dornburg: 179–188.

FAZ (2019) = Frankfurter Allgemeine Zeitung: Menschlein in Massen – Hört die Signale: Mit künstlich geschaffenen Mini-Gehirnen und „embryoähnlichen" Kreaturen in der Retorte drängt die Stammzellmedizin wieder in die Schlagzeilen. Goethes Homunculus hat gute Chancen – ein Fall für die Biopolitik? 18.09.2019.

Marx-Stölting, L. et al. (2018): Ausgewählte Indikatoren zu den unterschiedlichen Gentechnologien. In: Hucho, F. et al. (Hrsg.): Vierter Gentechnologiebericht. Nomos, Baden-Baden: 299–340.

Osterheider, A. et al. (2019): Problemfelder und Indikatoren zum Thema Einzelzellanalyse. In: Walter, J./Schickl, H. (Hrsg.): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebricht. Berlin, 66–76.

SZ (2019a) = Süddeutsche Zeitung: Spaltung in der Petrischale – Biologen erschaffen Embryo-ähnlichen Organismus. 05.07.2019.

SZ (2019b) = Süddeutsche Zeitung: Hirn aus dem Labor – Neurobiologen ist es gelungen, Nervenzellen zu züchten, die miteinander in Kontakt treten. Aber sind die Gebilde tatsächlich mit dem menschlichen Original vergleichbar? 30.08.2019.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

10. Anhang

10.1 Abbildungen und Tabellen

Kapitel 2: Sina Bartfeld, Hannah Schickl, Anja Pichl, Angela Osterheider und Lilian Marx-Stölting
Organoide in Forschung und Anwendung: eine Einführung

Tabelle 1 Ethische, rechtliche und gesellschaftliche Fragen zur Organoidforschung

Kapitel 3.1: Tristan Frum und Jason R. Spence
Organoide auf Basis von humanen pluripotenten Stammzellen: Modelle für Embryonalentwicklung und Erkrankungen des Menschen

Abbildung 1 Bildung der drei Keimblätter

Abbildung 2 Strukturbildung des Entoderms

Kapitel 3.2: Allison Lewis, Rashmiparvathi Keshara, Yung Hae Kim und Anne Grapin-Botton
Selbstorganisation von Organoiden aus Entodermzellen

Abbildung 1 Entodermbasierte Organoide

Kapitel 3.3: Isaree Teriyapirom, Andreia S. Batista-Rocha und Bon-Kyoung Koo
Genetic Engineering von Organoiden

Abbildung 1 Methoden zur Erzeugung von Organoiden und Genetic Engineering mit ihren Anwendungsmöglichkeiten

Abbildung 2 Vergleich des Genetic Engineerings in Organoiden basierend auf adulten und pluripotenten Stammzellen

Kapitel 3.4: Kai Kretzschmar
Organoidtechnologie in der Krebsforschung

Abbildung 1 Anwendungsmöglichkeiten von Organoiden in der Krebsforschung

Abbildung 2 Gewinnung von Krebsorganoiden

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Kapitel 3.5: Yoshiaki Tanaka und In-Hyun Park
Hirnorganoide vom gesamten Gehirn oder von spezifischen Hirnregionen und deren mögliche Anwendungen

Abbildung 1 Regionenspezifische 3-D-Gehirnkultursysteme aus humanen pluripotenten Stammzellen

Kapitel 3.6: Navin Gupta, Emrecan Dilmen und Ryuji Morizane
3-D-Nierenorganoide für die Translation neuen Wissens vom Labor in die Klinik („bench to bedside“)

Abbildung 1 Zur Anwendung von Nierenorganoiden

Kapitel 3.7: Cindrilla Chumduri und Margherita Yayoi Turco
Organoide des weiblichen Reproduktionstraktes

Abbildung 1 Anatomie des weiblichen Reproduktionstraktes mit zwei Eierstöcken, zwei Eileitern, Uterus, Cervix und Vagina

Abbildung 2 Zukünftige Anwendungen von Organoiden des weiblichen Reproduktionstraktes

Kapitel 3.8: Özge Kayisoglu, Nicolas Schlegel und Sina Bartfeld
Die zelluläre Grenzschicht im Magen-Darm-Trakt und ihre Funktion in der Immunabwehr: Organoide als Modell des gastrointestinalen Epithels

Abbildung 1 Überblick über das gastrointestinale Epithel

Abbildung 2 Die Verwendung von Organoiden für die Untersuchung der epithelialen angeborenen Immunität

Kapitel 5: Paola Nicolas, Fred Etoc und Ali H. Brivanlou
Zur Ethik menschlicher Embryoidmodelle: die Schaffung einer konsistenten gesellschaftlichen Vereinbarung

Abbildung 1 Zeitleiste der frühen Entwicklung von Mensch und Maus

Kapitel 9: Angela Osterheider, Yaroslav Koshelev, Marlen Reinschke und Lilian Marx-Stölting
Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Organoidforschung

Abbildung 1 Erhobene Problemfelder im Bereich der Organoidforschung in Deutschland

Abbildung 2 Jährliche Veröffentlichungen zum Thema Organoide

Abbildung 3 Anzahl an Neuerscheinungen zum Stichwort „Organoid“

Abbildung 4 Förderhöhe durch den Bund für Organoidforschung insgesamt

Abbildung 5 Anzahl an pro Jahr DFG-geförderten Projekten zum Themenbereich Organoidforschung

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Abbildung 6 Anzahl EU-geförderter Forschungsprojekte in FP6/FP7/Horizon 2020
Abbildung 7 Höhe der EU-Förderung (in Mio. Euro) in FP6/FP7/Horizon 2020
Abbildung 8 Anzahl der Printartikel zum Suchbegriff „Organoid*“
Abbildung 9 Anzahl der Online-Artikel zum Suchbegriff „Organoid*“
Abbildung 10 Relative Nachfrage nach dem Stichwort „Organoid“ in der Google-Websuche Deutschland
Abbildung 11 Anzahl an öffentlichen Veranstaltungen zum Thema Organoidforschung
Abbildung 12 Anzahl der in Deutschland erteilten Genehmigungen auf Import und/oder Verwendung humaner embryonaler Stammzellen im Bereich Organoidforschung
Abbildung 13 Patentanmeldungen im Bereich der Organoidforschung durch Anmelder/-innen aus Deutschland (nach Titel-Stichwort und Anmeldejahr)
Tabelle 1 Printmediale Recherche zum Stichwort „Organoid*“ (Korpus A)
Tabelle 2 Internetrecherche zum Stichwort „Organoid*“ (Korpus B)
Tabelle 3 Internetrecherche zum Stichwort „Organoid* Stellungnahme“ (Korpus C)
Tabelle 4 Problemfelder der Organoidforschung in Deutschland und Indikatoren zu ihrer Beschreibung
Tabelle 5 Importierte hES-Zell-Linien nach Bundesland und Jahr
Tabelle 6 Anzahl der importierten hES-Zell-Linien nach Herkunftsland und Jahr

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

10.2 Autorinnen und Autoren

Cantas Alev M.D. Ph.D. – Außerordentlicher Professor und Leiter der Forschungsgruppe für Entwicklungsbiologie und Organogenese am Institute for the Advanced Study of Human Biology (ASHBi), Kyoto University, Kyoto, Japan.

Aileen-Diane Bamford M.Sc. – Trainee in der Arbeitsgruppe von Bon-Kyoung Koo, Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (IMBA), Wien, Österreich.

Dr. Sina Bartfeld – Nachwuchsgruppenleiterin am Zentrum für Infektionsforschung (ZINF) und dem Institut für Molekulare Infektionsbiologie (IMIB), Julius-Maximilians-Universität Würzburg; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Andreia S. Batista-Rocha – Studentin in der Arbeitsgruppe von Bon-Kyoung Koo, Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (IMBA), Wien, Österreich.

Ali H. Brivanlou Ph.D. – Robert and Harriet Heilbrunn Professor und Leiter des Laboratory of Stem Cell Biology and Molecular Embryology, The Rockefeller University, New York, USA.

Thomas Burgold – Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Forschungsgruppe zur Gen-Editierung und zellulären Forschung und Entwicklung, Wellcome Sanger Institut, Cambridge, UK.

Cindrilla Chumduri Ph.D. – Forschungsgruppenleiterin am Lehrstuhl für Mikrobiologie, Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Prof. Dr. Stephan Clemens – Professor für Pflanzenphysiologie und Gründungsdekan der Fakultät für Lebenswissenschaften: Lebensmittel, Ernährung und Gesundheit, Universität Bayreuth; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Prof. Dr. Hans Clevers – Professor für Molekulare Genetik am University Medical Center Utrecht und der Utrecht University, Niederlande; Forschungsgruppenleiter am Hubrecht Institut für Entwicklungsbiologie und Stammzellforschung und am Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, Niederlande.

Emrecan Dilmen – Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung für Nephrologie, Massachusetts General Hospital, Boston, USA.

Prof. Dr. Tobias Erb – Direktor des Max-Plack-Instituts für terrestrische Mikrobiologie, Marburg; Professor für Mikrobiologie an der Philipps-Universität Marburg; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Fred Etoc Ph.D. – Postdoc in der Arbeitsgruppe von Ali H. Brivanlou, The Rockefeller University, New York, USA.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Melinda Bonnie Fagan Ph.D. – Außerordentliche Professorin für Philosophie, Inhaberin des Sterling M. McMurrin Lehrstuhls, The University of Utah, Salt Lake City, USA.

Prof. Dr. Dr. h. c. Heiner Fangerau – Direktor und Lehrstuhlinhaber des Instituts für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Centre Health and Society, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Prof. Dr. Boris Fehse – Leiter der Forschungsabteilung Zell- und Gentherapie, Laborleiter, Klinik für Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Präsident der Deutschen Gesellschaft für Gentherapie; Sprecher der IAG *Gentechnologiebericht.*

Nina Frey – Doktorandin im Bereich der Molekularmedizin, Departement Biologie an der ETH Zürich.

Tristan Frum Ph.D. – Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe von Jason Spence, University of Michigan, Ann Arbor, USA.

Prof. Dr. Anne Grapin-Botton – Direktorin und Forschungsgruppenleiterin am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden.

Navin Gupta M.D. – Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe von Ryuji Morizane, Massachusetts General Hospital, Boston, USA.

Dr. Jürgen Hampel – Akademischer Mitarbeiter am Lehrstuhl für Technik- und Umweltsoziologie am Institut für Sozialwissenschaften und wissenschaftlicher Mitarbeiter am Zentrum für interdisziplinäre Risiko- und Innovationsforschung, Universität Stuttgart; Mitglied der Society for Risk Analysis der European Federation of Biotechnology; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Prof. Dr. Ferdinand Hucho – Emeritierter Professor für Biochemie, Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin; Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften; stellvertretender Sprecher der IAG *Gentechnologiebericht.*

Özge Kayisoglu – Doktorandin in der Arbeitsgruppe von Sina Bartfeld, Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Rashmiparvathi Keshara – Doktorandin in der Arbeitsgruppe von Anne Grapin-Botton, Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden.

Yung Hae Kim – Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Arbeitsgruppe von Anne Grapin-Botton, Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden.

Bon-Kyoung Koo Ph.D. – Forschungsgruppenleiter am Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (IMBA), Wien, Österreich.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Prof. Dr. Martin Korte – Leiter des Zoologischen Instituts und Professor für Zelluläre Neurobiologie, Technische Universität Braunschweig; Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Yaroslav Koshelev – Studentische Hilfskraft der IAG *Gentechnologiebericht.*

Dr. Kai Kretzschmar – Nachwuchsgruppenleiter des Mildred Scheel Nachwuchszentrums, Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Allison Lewis – Doktorandin in der Arbeitsgruppe von Anne Grapin-Botton, Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden.

Dr. Lilian Marx-Stölting – Wissenschaftliche Mitarbeiterin der IAG *Gentechnologiebericht.*

Dr. Fruzsina Molnár-Gábor – Arbeitsgruppenleiterin an der Heidelberger Akademie der Wissenschaften (BioQuant-Zentrum) und Lehrbeauftragte an der Juristischen Fakultät und am interdisziplinären Marsilius-Kolleg der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg; Mitglied der Jungen Akademie der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften; Mitglied des Akademie-Kollegs an der Heidelberger Akademie der Wissenschaften.

Ryuji Morizane M.D. Ph.D. – Forschungsleiter des Bringham and Women's Hospital und Assistenzprofessor an der Harvard Medical School, Harvard University, Boston, USA; Forschungsgruppenleiter in der Abteilung für Nephrologie, Massachusetts General Hospital, Boston, USA; Gastwissenschaftler am Wyss Institut, Boston, USA.

Prof. Dr. Stefan Mundlos – Professor für Medizinische Genetik und Direktor des Instituts für Medizinische Genetik und Humangenetik, Charité Berlin; Externes wissenschaftliches Mitglied und Gruppenleiter der Forschungsgruppe Entwicklung & Krankheit am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Paola Nicolas Ph.D. M.B.E. HEC-C – Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Bioethik-Zentrum, New York Medical College, New York, USA.

Angela Osterheider – Wissenschaftliche Mitarbeiterin der IAG *Gentechnologiebericht*; Doktorandin am Institut für Publizistik- und Kommunikationswissenschaft, Freie Universität Berlin.

In-Hyun Park Ph.D. – Außerordentlicher Professor für Genetik und Forschungsgruppenleiter am Yale Stammzellzentrum, Yale University, New Haven, USA.

Anja Pichl – Wissenschaftliche Mitarbeiterin der IAG *Gentechnologiebericht*; Doktorandin am Institut für Philosophie, Freie Universität Berlin.

Dr. Sandra Pilat-Carotta – Senior Research Assistant in der Arbeitsgruppe von Bon-Kyoung Koo, Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (IMBA), Wien, Österreich.

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Prof. Dr. Jens Reich – Emeritierter Professor für Molekularbiologie am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin und an der Humboldt-Universität zu Berlin; Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Marlen Reinschke – Studentische Hilfskraft der IAG *Gentechnologiebericht.*

Hannah Schickl – Wissenschaftliche Mitarbeiterin und Koordinatorin der IAG *Gentechnologiebericht*; wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Systematische Theologie II, Universität Erlangen-Nürnberg; Doktorandin am Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin, Westfälische Wilhelms-Universität Münster.

Prof. Dr. Silke Schicktanz – Professorin für Kultur und Ethik der Biomedizin sowie stellvertretende Direktorin des Instituts für Ethik und Geschichte der Medizin, Universitätsmedizin Göttingen; Vorstandsmitglied der Akademie für Ethik in der Medizin; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Prof. Dr. Nicolas Schlegel – Leiter der experimentellen Viszeralchirurgie, Oberarzt der Allgemein- und Viszeralchirurgie, Professor für Experimentelle Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Würzburg.

Jason R. Spence Ph.D. – Laborleiter und außerordentlicher Professor in der Abteilung für Innere Medizin, Abteilung für Zell- und Entwicklungsbiologie und Abteilung für Biomedizintechnik, University of Michigan, Ann Arbor, USA.

Yoshiaki Tanaka Ph.D. – Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe von In-Hyun Park, Yale Stammzellzentrum, Yale University, New Haven, USA.

Prof. Dr. Jochen Taupitz – Geschäftsführender Direktor des Instituts für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim (IMGB); Seniorprofessor für Bürgerliches Recht, Zivilprozessrecht, internationales Privatrecht und Rechtsvergleichung der Universität Mannheim; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Isaree Teriyapirom M.Sc. – Doktorandin in der Arbeitsgruppe von Bon-Kyoung Koo, Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (IMBA), Wien, Österreich.

Margherita Yayoi Turco Ph.D. – Forschungsgruppenleiterin und Royal Society Dorothy Hodgkin Fellow am Zentrum für Trophoblastforschung, University of Cambridge, Cambridge, UK.

Prof. Dr. Jörn Walter – Professor für Genetik, Universität des Saarlandes; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Prof. Dr. Dr. Eva Winkler – Heisenbergprofessorin für Translationale Medizinethik an der Universität Heidelberg; Oberärztin in der Medizinischen Onkologie am Nationa-

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

len Centrum für Tumorerkrankungen, Universitätsklinikum Heidelberg; Mitglied im Vorstand der Akademie für Ethik in der Medizin; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Prof. Dr. Martin Zenke – Direktor des Instituts für Biomedizinische Technik – Zellbiologie, Universitätsklinikum der RWTH Aachen und Professor am Helmholz-Institut für Biomedizinische Technik, RWTH Aachen; Mitglied der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), Robert Koch-Institut (RKI) Berlin; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Dr. Rike Zietlow – Freiberufliche wissenschaftliche Autorin und Lektorin, Berlin (Übersetzerin in diesem Band).

https://doi.org/10.5771/9783748908326, am 12.10.2024, 09:03:08
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb